

**„Pharmakovigilanz bei Patienten mit
Phenprocoumon-Therapie – Untersuchungen zu
potentiellen Interaktionen und
Betreuungsqualität“**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“**

**vorgelegt der
Johannes Gutenberg Universität Mainz
Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
Institut für Pharmazie und Biochemie**

**Von Sarah Isstas
Geboren am 12.02.1983 in Trier**

Juli 2011

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 25.08.2011

Iis, quos amo.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VIII
1 EINLEITUNG	10
1.1 Orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA)	10
1.1.1 Pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften von VKA.....	11
1.1.2 Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten.....	15
1.1.3 Monitoring und Qualitätskontrolle in der VKA-Therapie: Parameter und Einflussfaktoren.....	18
1.2 Interaktionen bei Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten.....	20
1.3 Pharmakovigilanz bei Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten	24
1.4 Der Thrombosedienst Mainz	26
2 FRAGESTELLUNGEN UND ZIELE.....	28
2.1 Entwicklung einer handlungsorientierten Interaktionsdatenbank für die Phenprocoumon-Therapie	28
2.2 Epidemiologische Untersuchung von Einflussfaktoren für die Häufigkeit von Dosisanpassungen bei der Phenprocoumon-Therapie	29
2.3 Qualitätsanalyse des Thrombosedienstes Mainz – European Treatment Center Anticoagulation	29
3 MATERIAL UND METHODEN	31
3.1 Entwicklung einer handlungsorientierten Interaktionsdatenbank für die Phenprocoumon-Therapie	31
3.1.1 Literaturrecherche.....	31
3.1.2 Aufbau und Eigenschaften der verwendeten Literatur oder Printmedien	31
3.1.3 Entwicklung einer Interaktionstabelle für Phenprocoumon	36
3.1.4 Ablauf der Expertenbeurteilungen (Konsensusgespräche).....	39
3.1.5 Zusammenfassung der Expertenbeurteilung zur Übertragung in die elektronische Interaktionsdatenbank (Porta Vita® - System)	40
3.1.6 Statistische Auswertungen der Interaktionstabellen.....	42

3.2 Epidemiologische Untersuchung von Einflussfaktoren für die Häufigkeit von Dosisanpassungen bei der Phenprocoumon-Therapie	43
3.2.1 Studiendesign	43
3.2.1.1 Studienablauf	43
3.2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	44
3.2.1.3 Patientenaufklärung	45
3.2.1.4 Bestimmung der Leber- und Nierenfunktion	45
3.2.1.5 Erfassung von Patientendaten	47
3.2.1.6 Gruppenzuteilung, potentiell interagierende Arzneistoffe, und Dosisanpassungen	49
3.2.2 Statistik und Auswertung	51
3.2.2.1 Fallzahlplanung	51
3.2.2.2 Auswertung der epidemiologischen Daten und Beschreibung des Patienten- Kollektivs	52
3.2.2.3 Einfluss der potentiellen Interaktionen auf die Häufigkeit der Dosisanpassungen ..	52
3.2.2.4 Einfluss von Leber- und Nierenfunktion und demographischen und klinischen Faktoren auf die Häufigkeit der Dosisanpassungen	54
3.3 Qualitätsanalyse des Thrombosedienstes Mainz – European Treatment Center Anticoagulation	54
3.3.1 Statistik und Auswertung	54
3.3.2 Untersuchungsmethode und Durchführung	55
3.3.3 Beschreibung des Patientenkollektivs	56
3.3.4 Qualitätskennzahlen	57
3.3.4.1 Prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich	57
3.3.4.2 Time in Therapeutic Range (TTR)	58
3.3.4.3 Vergleich der Qualitätskennzahlen (TTR und prozentuale Häufigkeit der INR- Werte im Zielbereich)	60
3.3.5 Dauer der NMH-Therapie, Zeit bis zum Erreichen des Zielbereichs und Messintervalle	60
4 ERGEBNISSE	61
4.1 Entwicklung einer handlungsorientierten Interaktionsdatenbank für die Phenprocoumon-Therapie	61

4.1.1	Struktur, Umfang und Inhalte der Interaktionstabellen	61
4.1.2	Ergebnisse der Expertenbeurteilungen	65
4.1.2.1	Allgemein und wirkstoffgruppenbezogen	65
4.1.2.2	Klassifizierung der potentiellen Interaktionspartner	70
4.1.2.3	Empfohlene Handlungen.....	71
4.1.3	Weitergehende Literaturrecherche	74
4.1.4	Algorithmus und Handlungsanweisungen der handlungsorientierten Interaktionsdatenbank.....	81
4.2	Epidemiologische Untersuchung von Einflussfaktoren für die Häufigkeit von Dosisanpassungen bei der Phenprocoumon-Therapie	85
4.2.1	Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs.....	85
4.2.2	Einfluss der potentiellen Interaktionen auf die Häufigkeit der Dosisanpassungen.	90
4.2.3	Einfluss von Leber- und Nierenfunktion sowie demografischen Faktoren auf die Häufigkeit der Dosisanpassungen	93
4.3	Qualitätsanalyse des Thrombosedienstes Mainz – European Treatment Center Anticoagulation	98
4.3.1	Demografische und klinische Daten des Patientenkollektivs	98
4.3.2	Qualitätskennzahlen des Thrombosedienstes Mainz.....	101
4.3.2.1	Prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich	101
4.3.2.2	Time in Therapeutic Range (TTR)	102
4.3.2.3	Vergleich der Qualitätskennzahlen (TTR [%] und prozentuale Häufigkeit der INR- Werte im Zielbereich [%]).....	103
4.3.3	Dauer der NMH-Therapie, Zeit bis zum Erreichen des Zielbereichs und Messintervalle	107
5	DISKUSSION.....	110
5.1	Entwicklung einer handlungsorientierten Interaktionsdatenbank für die Phenprocoumon-Therapie	110
5.1.1	Verwendete Quellen	110
5.1.2	Eigenschaften der potentiellen Interaktionspartner	113
5.1.3	Konsensusbewertung der potentiellen Interaktionspartner.....	114

5.1.4	Handlungsorientierte Interaktionsdatenbank - Bedeutung und Ausblick	117
5.2	Epidemiologische Untersuchung von Einflussfaktoren für die Häufigkeit von Dosisanpassungen bei der Phenprocoumon-Therapie	120
5.2.1	Studienablauf.....	120
5.2.2	Demografische und klinische Daten des Patientenkollektivs	122
5.2.3	Einfluss von potentiellen Interaktionen auf die Häufigkeit der Dosisanpassungen	123
5.2.4	Einfluss von Leber- und Nierenfunktion und demografischen Faktoren auf die Häufigkeit der Dosisanpassungen	124
5.3	Qualitätsanalyse des Thrombosedienstes Mainz – European Treatment Center Anticoagulation	128
5.3.1	Untersuchungsmethode und Durchführung	128
5.3.2	Demografische und klinische Daten des Patientenkollektivs	128
5.3.3	Qualitätskennzahlen.....	130
5.3.3.1	Prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich	131
5.3.3.2	Time in Therapeutic Range (TTR)	132
5.3.3.3	Vergleich der Qualitätskennzahlen (TTR [%] und prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich [%]).....	132
5.3.4	Dauer der NMH-Therapie, Zeit bis zum Erreichen des Zielbereichs und Messintervalle	137
5.4	Zukunft der VKA-Therapie.....	138
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	140
7	QUELLENVERZEICHNIS.....	144
8	ANLAGE	156

Abkürzungsverzeichnis

ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
AC	Anticoagulation Clinic
AKDÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM	Arzneimittel
AMK	Arzneimittelkommission
ASS	Acetylsalicylsäure
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CDSS	Clinical Decision Supporting Systems
CYP	Cytochrom P
DDD	Defined Daily Dose
EMA	European Medicines Agency
eTTCA	European Telemedicine Treatment Center Anticoagulation
FDA	Food and Drug Administration
FFP	Fresh Frozen Plasma
FI	Fachinformation
GKV	Gesetzliche Krankenversicherungen
i	inhibition
IA	Interaktion
INN	International Nonproprietary Name
INR	International Normalized Ratio
ISI	International Sensitivity Index
klin	klinisch
LF	Leberfunktion
LI	Leberinsuffizienz
Max	Maximum
Min	Minimum
NEM	Nahrungsergänzungsmittel
NF	Nierenfunktion
NI	Niereninsuffizienz

NMH	Niedermolekulares Heparin
OAK	orale Antikoagulantien
p	potentiation
PC	Phenprocoumon
pd	pharmakodynamisch
P-gp	P-Glycoprotein
pk	pharmakokinetisch
PPSB	Prothombinkonzentrat
PYAR	Patient Years at risk
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor
TD	Thrombosedienst
TPZ	Thromboplastinzeit
TTR	Time in Therapeutic Range
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UC	Usual Care
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VKORC	Vitamin K Epoxide Reductase Complex
WD	Wochendosis (von Phenprocoumon)
WHO	World Health Organisation
ZSB	(INR-) Zielspiegelbereich

Vorbemerkung: Zur Vereinfachung der Lesbarkeit werden in der vorliegenden Arbeit nur männliche Formen verwendet. Dies schließt aber in jedem Fall die weibliche Form mit ein.

1 Einleitung

Vitamin K ist ein essentieller Faktor in der Blutgerinnung. Der Entdeckung dieses Vitamins gehen einige zufällige Entdeckungen bei Untersuchungen an Küken und Hühnern voraus [1]. So beobachtete der dänische Forscher Carl Peter Henrik Dam 1929 bei Studien zur Cholesterinsynthese von Küken, dass es bei diesen durch die dabei verabreichte cholesterinfreie Diät nach zwei bis drei Wochen zu Blutungen unter der Haut, in Muskeln und anderen Organen kam. Einen Mangel an Vitamin A, D, B1, B2 oder C, Fetten oder Cholesterin konnte er mit seinen Arbeiten als Ursache ausschließen.

Später fanden zwei US-amerikanische Forscher (Holst und Halbrook, University of California) heraus, dass die Blutungsneigung bei Küken durch Verfüttern von frischem Kohl verhindert werden konnte, führten dies aber auf einen Ausgleich des Vitamin-C-Haushaltes zurück [2].

Dam war es schließlich, der nach zahlreichen weiteren Fütterungsversuchen einschließlich der parenteralen Gabe von Vitamin C, eine bis dahin unbekannt Substanz in der Nahrung als „Gerinnungsförderer“ erklärte. 1935 stand fest, dass es sich um ein fettlösliches Vitamin handeln musste. Es erhielt die Bezeichnung Vitamin K, da dieser Buchstabe bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht vergeben war. Darüber hinaus ergibt sich eine Übereinstimmung mit der deutschen Schreibweise des Fachbegriffs für die Blutgerinnung „Koagulation“.

1.1 Orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA)

Seit über einem halben Jahrhundert haben Kumarine wie Phenprocoumon, Warfarin und Acenocoumarol einen festen Stellenwert in der Primär- und Sekundärprävention thromboembolischer Ereignisse. Noch bis vor kurzem wurden sie unter der Bezeichnung „orale Antikoagulantien (OAK)“ zusammengefasst.

Seit der Einführung der neuen OAK mit anderen Wirkprinzipien (direkte Thrombininhibitoren, wie Dabigatran oder FaktorXa-Inhibitoren wie Rivaroxaban), bezeichnet man sie ihrer pharmakologischen Wirkung gemäß als Vitamin K Antagonisten (VKA).

1.1.1 Pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften von VKA

Die strukturelle Ähnlichkeit der Kumarinderivate mit Vitamin K bedingt ihre antagonistische Wirkung. Die Abbildungen zeigen die chemischen Strukturformeln des Vitamins, von Kumarin und die der drei gängigsten VKA.

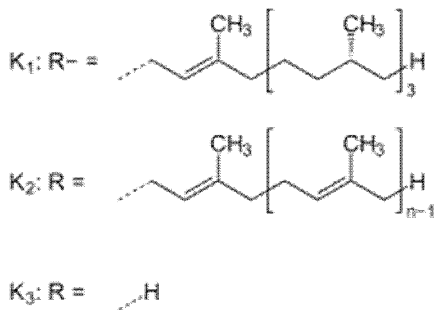
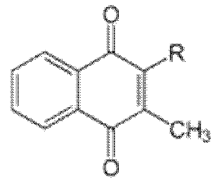


Abbildung 1.1.1-1 Chemische Strukturformel von Vitamin K

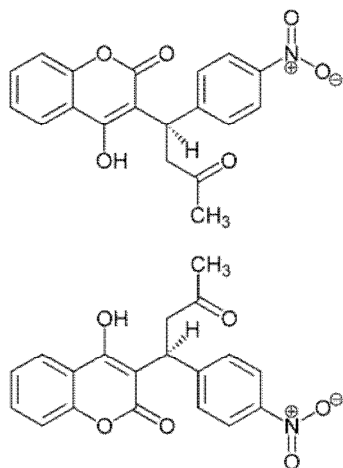


Abbildung 1.1.1-2 Chemische Strukturformel von R- und S-Acenocoumarol

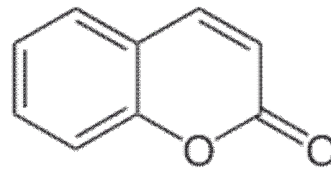


Abbildung 1.1.1-3 Chemische Strukturformel von Kumarin

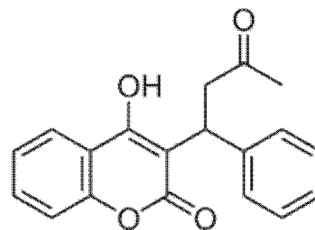


Abbildung 1.1.1-4 Chemische Strukturformel von Warfarin

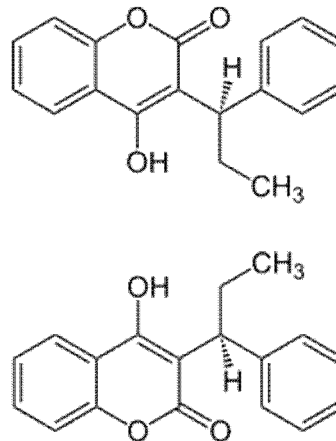


Abbildung 1.1.1-5 Chemische Strukturformel von R- und S-Phenprocoumon

Allen VKA gemeinsam sind das hydroxylierte Kumaringrundgerüst und die racemische Struktur. Sie unterscheiden sich lediglich durch ihre Substituenten an Position 3. Die unterschiedliche Pharmakokinetik der einzelnen Vertreter lässt sich auf die Struktur der Substituenten zurückführen.

So besitzt Acenocumarol mit der 1-(4-nitrophenyl)-3-oxobutyl-Gruppe die kürzeste Halbwertszeit (8-12 h), die des 3-oxo-1-phenyl-butyl-Derivates Warfarin liegt im mittleren Bereich (40 h) und durch die 1-phenylpropyl-Gruppe hat Phenprocoumon mit 144 h die längste Halbwertszeit.

Die unterschiedlichen VKA und ihre Enantiomere werden in Phase I von unterschiedlichen CYP-Enzymen metabolisiert. Während im Abbau von Acenocumarol und Warfarin CYP1A2 und CYP2C19 eine wichtige Rolle spielen, sind diese für den Metabolismus von Phenprocoumon nicht von Bedeutung. Phenprocoumon wird überwiegend von CYP3A4 metabolisiert. Metaboliten sind 4'-, 6-, und 7-Hydroxyderivate, die in Phase II teilweise glucuronidiert werden [3].

Tabelle 1.1.1-1 führt die wichtigsten pharmakokinetischen Eigenschaften der zurzeit eingesetzten VKA auf.

Tabelle 1.1.1-1 Pharmakokinetische Eigenschaften der VKA [4-7]

Eigenschaften	Acenocumarol	Phenprocoumon	Warfarin
Halbwertszeit	8-12 h	144 (65-170) h	40 (35-45) h
Bioverfügbarkeit	60%	90%	99%
Plasmaproteinbindung	98-99%	99%	>99%
Metabolisierung			
R-Racemat	CYP1A2, 3A4, 2C9, 2C19	CYP3A4, 2C9	CYP1A2, 3A4, 2C8, 2C19
S-Racemat	CYP2C9	CYP2C9, 2C8, 3A4	CYP2C9 (2C8)
Erhaltungsdosis (mg/Tag)	2-10	0,75-9	2-15

Im Gegensatz zu den verschiedenen pharmakokinetischen Eigenschaften besitzen alle VKA die gleichen pharmakodynamischen Eigenschaften. Sie blockieren die Hämostase durch Verhinderung der Synthese Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren. Damit sind sie indirekt wirkende Antikoagulantien.

Physiologischerweise dient reduziertes Vitamin K-Hydrochinon (VK-H₂) zusammen mit Sauerstoff als Cofaktor zur γ -Carboxylierung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Dabei wird VK-H₂ zu Vitamin-K-Epoxid (VK-O) oxidiert. Für die Reduktion zu VK-H₂ ist die VKORC1 (Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Complex 1) erforderlich. Die kompetitive Hemmung dieses Enzyms durch die Vitamin-K-Antagonisten verhindert die Regeneration und führt zu einem funktionellen Vitamin-KH₂-Defizit. Somit beeinflussen die Kumarinderivate die Vitamin-K-vermittelte γ -Carboxylierung der Glutaminsäure in den Vorstufen der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X und der antikoagulatorisch wirksamen Proteine C und S [8;9].

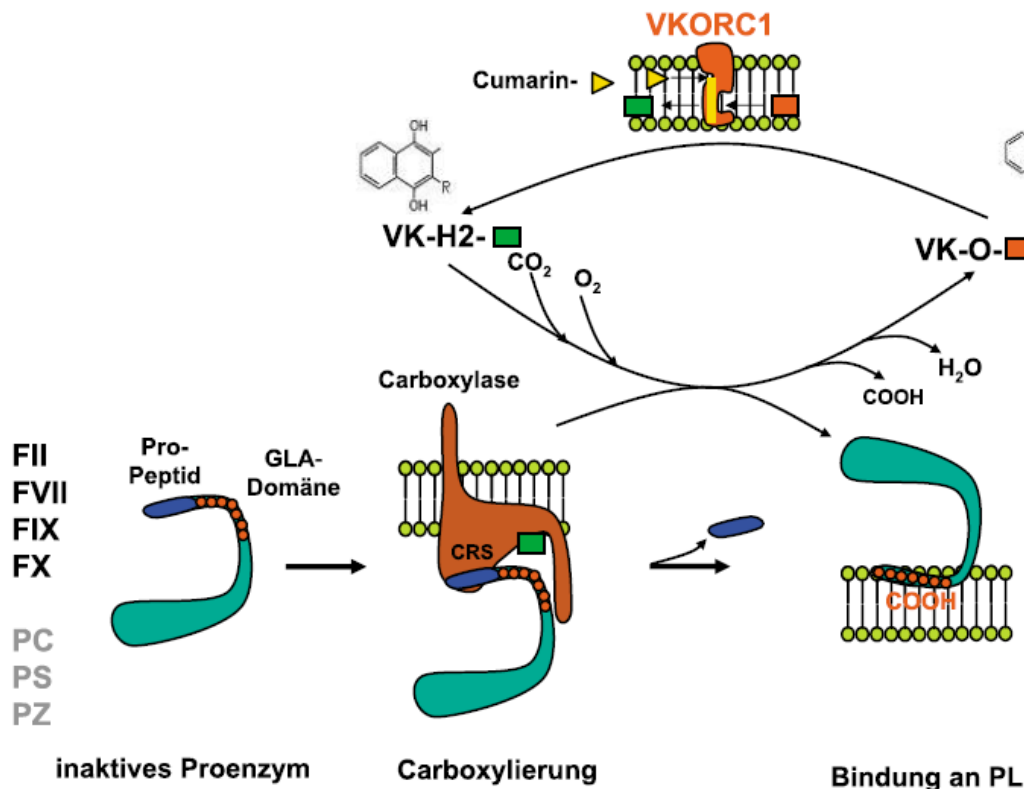


Abbildung 1.1.1-6 Der Vitamin K-Zyklus nach Oldenburg et al. [10]

GLA= γ -Glutaminsäurerest, CRS=carboxylation recognition side, PL=Phospholipid

γ -Carboxylierte Formen der Gerinnungsfaktoren sind zur Chelatbildung mit Calciumionen und die anschließende Bindung an Phospholipide erforderlich. Ohne diese kann keine effektive Hämostase stattfinden. Die thrombotische Restaktivität der un- bzw. teil-carboxylierten Proteine liegt weit unter der Nominalaktivität – je nach Zahl der γ -Carboxyglutamatgruppen bei 2 bis maximal 70% [11]. Weitere Vitamin-K-abhängige Carboxylierungen (vor allem im Knochen, hier das Knochenmatrixprotein Osteokalzin) werden durch VKA ebenfalls gehemmt. Durch fehlende Carboxylierung kann es bei Einnahme in der Schwangerschaft zu kongenitalen Fehlbildungen kommen [9].

Aufgrund des Wirkmechanismus‘ können VKA lediglich die Bildung von Thromben verhindern, auf bereits bestehende Gerinnsel haben sie keinen Einfluss.

Die schrittweise Abnahme der Konzentration an Gerinnungsfaktoren im Plasma bedingt eine Latenzzeit von einigen Tagen, weshalb eine überlappende Heparin-gabe zu Therapiebeginn erforderlich ist. Zudem bedingt die gleichzeitige Hemmung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren und des antikoagulatorischen Proteins C zu Therapiebeginn einen prothrombotischen Status, der durch die unterschiedlichen Halbwertszeiten der Proteine erklärt werden kann. So ist zu Beginn der VKA-Therapie Protein C schon nach wenigen Stunden ungenügend carboxyliert, während die Gerinnungsfaktoren noch voll aktiv sind. Das Auftreten der cumarininduzierten Hautnekrose wird auf dieses Phänomen zurückgeführt und tritt vor Allem bei hohen initialen VKA-Dosierungen auf.

Tabelle 1.1.1-2 Halbwertszeiten der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren und –Inhibitoren nach L.Alberio [12].

Gerinnungsfaktor/ Inhibitor	Halbwertszeit [h]
Faktor II	60-72
Faktor VII	2-6
Faktor IX	18-24
Faktor X	24-40
Protein C	5-7
Protein S	40-70

1.1.2 Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten

Während im englischsprachigen Raum nahezu ausschließlich Warfarin (Coumadin®) eingesetzt wird, erfolgt die VKA-Therapie in den Niederlanden und in der Schweiz standardmäßig mit Acenocoumarol (Sintrom®) und in Deutschland mit Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom® und diverse Generika).

VKA-Antagonisten werden zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit einem erhöhten Thromboserisiko eingesetzt. Der Pathogenese einer Thrombose liegen drei Einflussfaktoren zu Grunde, die zusammen als Virchow Trias bezeichnet werden. Diese sind Hyperkoagulabilität, venöse Stase und Verletzungen der Gefäßwand. Als primäre Ursachen können unter anderem angeborene Hämostasestörungen (Faktor-V-Leiden-Mutation), Störungen der endogenen Fibrinolyse, Immobilisation zum Beispiel nach chirurgischen Eingriffen und atherosklerotische Veränderungen an der Gefäßwand genannt werden [13].

Im Jahr 2008 wurden in Deutschland 328,8 Millionen DDD an Phenprocoumon und Warfarin verordnet. Dies entspricht einer Steigerung zum Vorjahr um 6,8% [14].

Hauptindikation stellt nach wie vor die Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern dar. Hier führt die Einnahme von VKA zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos von ischämischen Schlaganfällen [15;16]. Die Inzidenz für thromboembolische Ereignisse wie Schlaganfall, Lungenembolie (LE) und tiefe Beinvenenthrombose (TBVT) steigt mit dem Alter. So liegt in Frankreich die Inzidenz für TBVT und LE bei 1,83 pro 1000 Einwohner und in der Altersgruppe der Über-75-jährigen bei 10 zu 1000 [17]. Während das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) zwischen 50 und 59 Jahren bei 1,5% liegt, beträgt es für Patienten zwischen 80 und 89 bereits 23,5% [18]. Eine Übersicht über die unterschiedlichen Indikationen, Risikoreduktion durch VKA-Therapie und therapeutische INR-Zielbereiche bietet Tabelle 1.1.2-1.

Tabelle 1.1.2-1 Indikationen zur VKA-Therapie; Risikoreduktion für thromboembolische Ereignisse und Angabe der INR-Zielbereiche [19]

Indikation	Risikoreduktion durch VKA-Therapie	INR-Zielbereich
Doppelklappenersatz	95%	2,5-3,5
Akute venöse Thromboembolie (1. Monat)	80%	2,0-3,0
Mitralklappenersatz	85%	2,5-3,5
Arterielle Embolie	66%	2,0-3,0
Aortenklappenersatz	80%	2,0-3,0
Rezidiv einer venösen Thromboembolie	80%	2,0-3,0
Absolute Arrhythmie mit Zu- stand nach Embolie	66%	2,0-3,0
Arrhythmie ohne Klappenbe- teiligung	80%	2,0-3,0

An anderer Stelle wird für Patienten mit mechanischen Herzklappen und zusätzlichen Risiken ein INR-Zielbereich von 3,5-4,5 empfohlen [20]. Je nach Indikation schwankt die empfohlene Dauer der Therapie zwischen 3 Monaten für thromboembolische Ereignisse mit identifizierbaren Auslösern (Immobilität, hormonelle Kontrazeptiva etc.), 6 Monaten bei solchen ohne identifizierbare Auslöser und lebenslanglich bei Rezidiven und VHF [21]. VKA haben sowohl blutungsbedingte als auch nicht-blutungsbedingte unerwünschte Wirkungen (UAW). Vor allem das Risiko auftretender Blutungskomplikationen – insbesondere bei supratherapeutischen INR-Werten – ist gefürchtet. In zahlreichen Studien zur Dosisfindung wurde versucht, das Verhältnis von Blutungsrisiko zu Ereignisprävention zu optimieren [22-25]. Problematisch ist, dass einige der klinischen Risikofaktoren, die das Auftreten thromboembolischer Ereignisse (z.Bsp. ischämischer zerebraler Insult bei VHF-Patienten) begünstigen und somit eine Antikoagulantien-Therapie erforderlich machen,

gleichzeitig Risikofaktoren für ein erhöhtes Blutungsrisiko darstellen. Diese sind in Tabelle 1.1.2-2 dargestellt.

Tabelle 1.1.2-2 Klinische Risikofaktoren, die das Auftreten thromboembolischer Ereignisse (ischämischer Schlaganfall bei VHF-Patienten) und/oder das Auftreten einer Blutung unter Antikoagulantientherapie begünstigen (nach J.Bauer [26])

Klinische Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls bei VHF-Patienten	Risikofaktoren für das Auftreten einer Blutung unter Antikoagulantientherapie
Alter > 75 Jahre	Alter > 75 Jahre
Weibliches Geschlecht	Weibliches Geschlecht (?)
	Indikation zur Antikoagulation
	Wiederholte Stürze
	Komedikation
	Noncompliance
<i>Ernste Komorbiditäten</i>	<i>Ernste Komorbiditäten</i>
Positive Anamnese für TIA oder ischämischen zerebralen Insult	Vorausgegangener zerebraler Insult und Zerebralsklerose
Arterielle Hypertonie (> 160/90 mm Hg)	Arterielle Hypertonie
Manifeste Herzinsuffizienz in den letzten drei Monaten	Niereninsuffizienz
Koronare Herzerkrankung	Malignom
Diabetes Mellitus	Gastrointestinale Blutungen
Hyperthyreose	

Weitere UAW sind Übelkeit, Urtikaria, Transaminasenanstieg, Haarausfall und in Einzelfällen auftretende Cumarinnekrosen [7].

Kontraindikationen sind Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen (wie hämorrhagische Diathesen), schwere Leberparenchymerkrankungen manifeste Niereninsuffizienz, schwere Thrombozytopenie, Läsionen des Gefäßsystems (wie frischer apoplektischer Insult, Ulzera im Magen-Darm-Trakt, Perikarditis etc.), Schwangerschaft (außer absolute Indikation zur Antikoagulation bei lebensbedrohlicher Heparin-Unverträglichkeit) [27].

Die Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten ist antagonisierbar. Die Gabe von Vitamin K1 (Dosis 5 bis 10 mg) normalisiert die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Trotz dieser spezifischen Wirkung ist Vitamin K1 als Notfallmedikament ungeeignet, da bis zur Produktion funktionsfähiger Gerinnungsfaktoren zu viel Zeit vergehen würde. Im Akutfall müssen FFP (Fresh-Frozen-Plasma) oder PPSB-Konzentrate verabreicht werden.

1.1.3 Monitoring und Qualitätskontrolle in der VKA-Therapie: Parameter und Einflussfaktoren

Die Dosierung der VKA folgt keinem starren Schema, sondern es muss für jeden Patienten die optimale Dosis (in der Regel angegeben als Wochendosis) gefunden werden. Die Wochendosis unterliegt starken inter- und intraindividuellen Schwankungen. Sie wird durch die unterschiedlichsten Faktoren beeinflusst. Dazu zählen diverse akute und chronische pathologische Zustände (siehe Tabelle 1.1.3-1), das Alter, das Geschlecht, Alkoholkonsum, der Ernährungsstatus und die Menge der Aufnahme Vitamin-K-haltiger Lebensmittel. Auch der Einfluss von VKORC-1- und CYP2C9-Polymorphismen ist bekannt [21;28-31]. Die Komedikation und insbesondere deren Änderungen beeinflussen die Wochendosis. Dies wird in Kapitel 1.2 ausführlich beschrieben.

Tabelle 1.1.3-1 Pathologische Zustände, die die Toleranz gegenüber VKA ändern können, nach Schinzel, H. [21]

Wirkungsverstärkung (Blutungsgefahr)	Wirkabschwächung (ungenügender Thromboseschutz)
Leberschäden	Postoperativer Zustand
Kardiale Dekompensation	Kardiale Dekompensation
Alkoholismus	Diurese
Malabsorption	Diarrhoe
Unterernährung	Adipositas
Fieber	Schockzustände
Hyperthyreose	Hypothyreose
Röntgentherapie	

Die Therapiekontrolle erfolgt heutzutage über die Bestimmung des INR-Wertes (International Normalized Ratio). Der INR stellt die optimierte Form der Thromboplastinzeit (Quickwert) dar. Er bietet den Vorteil der universellen Vergleichbarkeit, da beeinflussende Faktoren durch die Verwendung eines ISI (International Sensitivity Index) normiert werden. Ohne den ISI kann die Verwendung unterschiedlicher Thromboplastine in unterschiedlichen Laboren zu unterschiedlichen Quickwerten bei ein und derselben Probe führen.

$$\text{INR} = (\text{TPZ-Patientenplasma} / \text{TPZ-Normalplasmapool})^{\text{ISI}}$$

Abbildung 1.1.3-1 Formel zur Berechnung des INR-Wertes [32]

Ein gesunder Erwachsener, ohne Behandlung mit Gerinnungs-beeinflussenden Arzneimitteln, hat einen INR-Wert von ca. 1. Mit der Einnahme eines VKA steigt dieser Wert an. Umso höher der INR-Wert ist, desto stärker ist die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt.

Die Bestimmung des INR-Wertes erfolgt in regelmäßigen Intervallen, zu Therapiebeginn bis zum Erreichen eines stabilen Zielbereiches in 2-3-tägigen Abständen, später in 2- bis maximal 4-wöchigen Abständen [33]. Auf Grundlage des aktuellen INR-Wertes wird die erforderliche Wochendosis bis zum nächsten Kontrolltermin festgelegt. Die INR-Wert-Bestimmung und Dosisfestlegung kann durch den Hausarzt, den geschulten Patienten (Selbstmesser) oder in einer spezialisierten Klinik (anticoagulation clinic, ac) erfolgen.

In Deutschland ist das Monitoring durch den Hausarzt üblich, zum Selbstmesser werden lediglich junge Patienten mit Indikation zu lebenslanger Antikoagulation ausgebildet. Im englischsprachigen Raum und in den Niederlanden finden sich überwiegend auf die Behandlung von Antikoagulationspatienten spezialisierte Kliniken.

Eine genaue und stabile INR-Einstellung ist essentiell für den Erfolg der VKA-Therapie. Bei zu hohen INR-Werten steigt das Risiko für Blutungskomplikationen, bei zu niedrigen INR-Werten drohen thromboembolische Komplikationen [34]. Als Richtgrößen für die Ermittlung der Qualität der Einstellung haben sich drei verschiedene Modelle bewährt. So können die Zahl der gemessenen INR-Werte im Zielbereich, angegeben in Prozent, oder die Zeit im Zielbereich (Time in Therapeutic Range, nach Rosendaal [35]) angegeben werden. Die dritte Methode ähnelt Methode 1, eignet sich aber allein für größere Betreuungseinheiten. Hier werden im sogenannten „cross-section-of-the-files“ alle zu einem fixen

Zeitpunkt bestimmten INR-Werte in der Auswertung berücksichtigt und der prozentuale Anteil aller INR-Werte im Zielbereich ermittelt. Die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Qualitätskennzahlen werden später beschrieben

1.2 Interaktionen bei Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten

Interaktionen während der VKA-Therapie sind nach wie vor verantwortlich für eine Vielzahl von Todesfällen. So zeigten Gasse et al. 2005 [36], dass während der Warfarin-Therapie durch die Einnahme potentiell interagierender Arzneistoffe (bei 58% der Patienten) die Inzidenz für schwere Blutungen von 0,9/100 Patientenjahre auf 1,8/100 Patientenjahre steigt. Für beide Gruppen zusammen betrug sie 1,2/100 Patientenjahre. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass interagierende Komedikation das Risiko für schwere Blutungen um das 3 bis 4,5-fache erhöht. Tabelle 1.2-1 bietet eine vollständige Übersicht über die von diesen Autoren als kritisch aufgefallenen potentiellen Interaktionspartnern.

Tabelle 1.2-1 Komedikation bei Warfarin-Therapie: Inzidenz für schwere Blutungen nach Gasse [36]

AM	Patienten mit schwerer Blutung [n]	Pat.zahl mit mind. 1 Verschreibung des AM während Warfarin-Therapie [n]	Patient-Years at risk (PYAR) [Jahre]	Inzidenz [Fälle/100 PYAR]
Allopurinol	5	180	148,7	3,4
Amiodaron	5*	643	417,1	1,2
ASS	5	450	205	2,4
Levothyroxin	2	234	215,3	0,9
Metronidazol	1	38	2,6	38,5
Miconazol	1	16	2,4	41,7
Omeprazol	2	146	62,1	3,2
Paracetamol	10*	1149	262,2	3,8
Paracetamol+ Dextropropoxyphen	4*	397	96,5	4,1

*darunter 1 fatales Ereignis (=Tod), AM=Arzneimittel

Das Interaktionsrisiko der VKA ist sowohl auf die pharmakokinetischen als auch auf die pharmakodynamischen Eigenschaften zurückzuführen. Durch das enge therapeutische Fenster der VKA, das selbst geringfügige Einflüsse kaum verzeiht, haben diese häufig klinisch relevante Folgen. Pharmakokinetische Interaktionen gehen größtenteils auf eine Beeinflussung des Metabolismus‘ an den CYP-Enzymen zurück. Das Ausmaß ist für die jeweiligen VKA unterschiedlich. So spielt das für den Warfarin-Metabolismus wichtige CYP2C19 kaum eine Rolle im Phenprocoumon-Stoffwechsel. Bei der gleichzeitigen Einnahme von CYP-Induktoren, -Inhibitoren und um den Abbau konkurrierenden CYP-Substraten ist stets Vorsicht geboten.

Eine weitere Rolle spielen Wirkstoffe mit hoher Plasmaeiweißbindung, die die VKA aus ihren Albumin-Bindungsstellen verdrängen können und somit die Konzentration freien Wirkstoffs im Plasma erhöhen. Diese Interaktionen sind jedoch meist nur von theoretischer Relevanz.

Pharmakodynamische Interaktionen können mit allen Arzneistoffen, die das Blutgerinnungssystem (pro- oder antikoagulatorisch) beeinflussen, auftreten. Sie können die VKA-Wirkung vermindern oder verstärken. So kann die gleichzeitige Einnahme von ASS und Warfarin das Risiko für Blutungen um das 1,8-fache und die Kombination mit Clopidogrel um das 3,1-fache gegenüber einer Warfarin-Monotherapie erhöhen. Eine Kombination aller drei Wirkstoffe erhöht das Risiko um das 3,7-fache [37].

Ein weiteres Interaktionsrisiko bergen Arzneistoffe, die die Synthese und den Plasmaspiegel der Gerinnungsfaktoren beeinflussen. Diese wirken entweder direkt an der Leber als Syntheseorgan der Gerinnungsfaktoren (zum Beispiel Ethanol), oder indirekt zum Beispiel über Stimulation der Schilddrüsenhormonsynthese (kataboler Effekt).

Auch Nahrungs(-ergänzungs-)mittel können die VKA-Wirkung beeinflussen. Eine hohe Vitamin-K-Zufuhr hebt die antikoagulatorische VKA-Wirkung auf. Die klinische Relevanz dieser Interaktion ist nachgewiesen [38], allerdings scheint erst eine tägliche Dosis von mindestens 150µg Vitamin K den INR-Wert statistisch signifikant zu senken [39]. Da die regelmäßige Einnahme von Vitamin K einen stabilisierenden Effekt auf die Gerinnungshemmung und damit die INR-Werte zu haben scheint, wird in aktuellen Richtlinien bei schwankenden INR-Werten eine Supplementation von 100µg bis 200µg empfohlen [33].

Die Anwendung von Phytotherapeutika ist sehr populär [40], weshalb die Bedeutung der Interaktionen mit pflanzlichen Interaktionspartnern zunimmt. Diesen können unterschiedliche Mechanismen zu Grunde liegen können. Panax Ginseng reduziert die Warfarin-

Plasmaspiegel während die gleichzeitige Einnahme von Gingko Biloba das Blutungsrisiko erhöht [41]. Johanniskraut senkt den Plasmaspiegel von VKA durch CYP-Induktion [41-43]. In Tabelle 1.2-2 werden die Mechanismen pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Interaktionen in der VKA-Therapie dargestellt.

Tabelle 1.2-2 Übersicht über die Mechanismen pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Interaktionen mit Einfluss auf die antikoagulatorische Wirkung der VKA

Pharmakodynamische Interaktionen	Pharmakokinetische Interaktionen
Einfluss auf die Blutgerinnung	CYP-Induktion/-Inhibition
Beeinflussung des Plasmaspiegels von Gerinnungsfaktoren	Konkurrenz um Abbau durch CYP-Enzyme (durch CYP-Substrate)
Änderung der Vitamin-K-Verfügbarkeit	Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs

Nicht alle Interaktionen machen sich durch INR-Wert-Veränderungen bemerkbar. So ist beispielsweise eine verstärkte Blutungsneigung durch Gewebeläsionen (Schädigung der Magenschleimhaut durch Glukokortikoide) laborchemisch nicht nachweisbar.

Viele Interaktionen treten erst mit einer gewissen Latenzzeit auf. Zum Beispiel machen sich durch CYP-Induktion vermittelte verstärkte Abbaureaktionen erst nach einigen Tagen bemerkbar und bis zur Normalisierung nach dem Absetzen vergehen ebenfalls einige Tage. Ähnlich verläuft die Interaktion bei der Einnahme von Schilddrüsenhormonen. Dahingegen führt eine Interaktion durch gleichzeitige Einnahme von anderen Gerinnungshemmern (wie ASS) bereits nach kurzer Zeit zu einem erhöhten Blutungsrisiko.

Tabelle 1.2-3 und Tabelle 1.2-4 enthalten die in der Fachinformation von Marcumar® aufgeführten Interaktionspartner von Phenprocoumon [27].

Tabelle 1.2-3 Wirkungsverstärkende Interaktionspartner von Phenprocoumon gemäß Fachinformation [27]

Auswirkung der Interaktion	Wirkstoff bzw. Wirkstoffgruppe
Wirkungsverstärkung bzw. Verstärkung der Blutungsneigung	<p>Allopurinol</p> <p>Amiodaron, Chinidin, Propafenon</p> <p>andere Substrate der CYP2C9- und CYP3A4-Cytochrome</p> <p>anderen Antikoagulanzen: unfraktioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine oder Heparinoide</p> <p>Antibiotika: Aminoglykoside, Chloramphenicol, Tetracycline, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und andere Sulfonamide,</p> <p>Cloxacillin, Makrolide, N-Methylthiotetrazol-Cephalosporinen und andere Cephalosporine (Cefazolin, Cefpodoximproxetil, Cefotaxim, Ceftibuten)</p> <p>Antirheumatika: Leflunomid, Phenylbutazon und Analoga, Piroxicam, selektive Coxibe, Acetylsalicylsäure</p> <p>Disulfiram</p> <p>Fibrate</p> <p>Imidazolderivate</p> <p>Methoxsalen</p> <p>Methyltestosteron und andere anabole Steroide</p> <p>Schilddrüsenhormone</p> <p>Tamoxifen, Capecitabin</p> <p>Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Acetylsalicylsäure) oder Arzneimittel, die zu Mukosaschäden im Magen- Darm-Trakt führen, z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Acetylsalicylsäure)</p> <p>Tramadol</p> <p>Triazolderivate</p>

Tabelle 1.2-4 Wirkungsabschächende Interaktionspartner von Phenprocoumon gemäß Fachinformation [27]

Auswirkung der Interaktion	Wirkstoff bzw. Wirkstoffgruppe
Wirkungsabschwächung	6-Mercaptopurin Azathioprin Barbiturate Carbamazepin Colestyramin Corticosteroide Digitalis-Herzglykoside Diuretika Gluthetimid (Aminogluthetimid) Johanniskrauthaltige Präparate Metformin Rifampicin Thiouracil Vitamin-K-haltige Präparate

1.3 Pharmakovigilanz bei Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten

Für die Definition des Begriffes Pharmakovigilanz gibt es viele Ansätze. So bedeutet er:

- Analyse und Abwehr von Arzneimittelrisiken [44],
- Aktivitäten, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen [45],
- Risikomanagement, Vorbeugung von Therapiefehlern, Vermittlung von Arzneimittelinformationen, Förderung der rationalen Therapie [46].

Somit können unter der Bezeichnung Pharmakovigilanz alle Maßnahmen zusammengefasst werden, die dazu beitragen, die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen.

Pharmakovigilanz kann und muss in allen Phasen der klinischen Studien und auch nach der Zulassung und Markteinführung betrieben werden. Wegen der begrenzten Daten, die nach Studien an ausgewählten Patienten zur Verfügung stehen, ist es umso wichtiger, die Therapiesicherheit auch nach der Vermarktung zu beobachten und fortlaufend zu verbessern. Es existieren zum Beispiel die Spontanmeldesysteme, in denen Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen systematisch erfasst und an eine zentrale Stelle (AMK, AKDÄ,

BfArM) gemeldet werden. Ziel dieser Systeme ist die Erfassung und Erkennung seltener bis sehr seltener Ereignisse bei neuen Arzneistoffen und die kontinuierliche Überwachung aller Arzneimittel.

Betrachtet man das pharmakologische und pharmakokinetische Profil von Phenprocoumon, so verwundert es nicht, dass Phenprocoumon im deutschen Spontanmeldesystem zu den 20 Arzneimitteln mit den häufigsten UAW-Verdachtsfällen zählt. So rangierte Phenprocoumon 2000-2004 im ambulanten Sektor bei den 60-79-Jährigen auf Rang 14, bei den über-80-Jährigen sogar auf Rang 9. Bei den hospitalisierten Patienten sind es die Ränge 6 bzw. 16 [47]. Das hohe Interaktionspotential der VKA führt zu einer nahezu unendlichen Anzahl von Spontanmeldungen und Fallberichten zu Interaktionen.

Zu den Pharmakovigilanz-Maßnahmen gehört die Erstellung von Wirkstoffdatenbanken, wie zum Beispiel der ABDA-Datenbank oder des amerikanischen Systems DrugDex®. In den Monographien der einzelnen Arzneimittel stehen wieder die UAW, aber auch potentielle Interaktionen im Vordergrund. Das Cave-Modul der ABDA-Datenbank warnt bei Verordnung oder Abgabe von potentiellen Interaktionspartnern.

Darüber hinaus gibt es gerade bei den VKA weitere Optionen zur Therapieoptimierung, vor allem was die Patientenbetreuung und –aufklärung betrifft. Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass die Therapiesicherheit durch die Betreuung von Patienten in spezialisierten Zentren oder die Schulung zum „Selbstmesser“ (eigenständige Messung des INR-Wertes und selbstständige Dosierung) deutlich verbessert werden kann [48-52].

Weitere Untersuchungen beschäftigen sich mit dem optimalen therapeutischen Bereich (INR-Zielbereich), der die maximale Wirksamkeit bei minimalem Risiko gewährleisten soll [11;24;25;53]. In der Sekundärprophylaxe thromboembolischer Ereignisse nach Bypass-OP steigt bei einer INR-Wert-Erhöhung um 0,5 das Risiko für schwere Blutungen signifikant (Faktor 1,3). Das ischämische Risiko bleibt unverändert [53]. Bei einer Untersuchung in den Niederlanden zur Senkung des INR-Zielbereichs (Klappenersatz: von 4,0 auf 3,5; Vorhofflimmern: von 3,5 auf 3,0) konnte die Inzidenz schwerer Blutungen von 3,6 auf 2,7 gesenkt werden [24]. Trotz dieser Maßnahmen bleibt die Therapie mit VKA weiterhin risikobehaftet, und viele Ärzte scheuen die Verordnung von VKA, selbst wenn diese indiziert wären [54].

1.4 Der Thrombosedienst Mainz

Seit Herbst 2008 gibt es in Mainz für VKA-Patienten die Möglichkeit, sich durch den Thrombosedienst Mainz (eTTCA - European Telemedicine Treatment Center Anticoagulation) betreuen zu lassen. Dieser Thrombosedienst ist die erste auf VKA-Therapie spezialisierte Einrichtung deutschlandweit. Er wurde nach niederländischem Vorbild errichtet. Zahlreiche Studien aus anderen Ländern belegen den therapeutischen Vorteil (geringere Nebenwirkungsrate, weniger thromboembolische Ereignisse, bessere INR-Wert-Einstellung) von Thrombosezentren gegenüber einer Betreuung durch den Hausarzt [55;56]. Auch in Deutschland sollen die Patienten nun von diesem Wissen und der spezialisierten Betreuung profitieren. Das Projekt wird von der EU gefördert und soll nach Etablierung am Standort Mainz deutschlandweit ausgebaut werden.

Der Thrombosedienst verwendet die online-Software PortaVita®. Dieses System wurde in den Niederlanden speziell für Thrombosedienste entwickelt und bietet dem Anwender zahlreiche Möglichkeiten zur Dokumentation und Unterstützung der Behandlung. Hier können sämtliche Patientendaten (demographische und klinische) gespeichert werden. Zu den klinischen Daten zählen die Indikation zur Therapie, akute und chronische Komorbiditäten, Nebenwirkungen und Komedikation. Auch eine Freitext-Eingabe für besondere Auffälligkeiten oder zur Dokumentation des Beratungsgesprächs ist möglich.

Die Patienten besuchen den Thrombosedienst in regelmäßigen Abständen (Im Intervall von maximal 28 Tagen). Zum festgelegten Termin kommen sie im Laufe des Vormittags zur Blutentnahme. Aktuelle Änderungen in der Medikation oder akute Erkrankungen werden erfragt und dokumentiert. Die Untersuchung der Blutprobe erfolgt im Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin – Zentrallabor - der Universitätsmedizin Mainz; die Ergebnisübermittlung erfolgt online über das Laborprogramm LAURIS®

Auf Grundlage der individuellen Patientendaten, des aktuellen INR-Wertes und der vorangegangenen Wochendosis kann in PortaVita® mit einem hinterlegten Algorithmus automatisch ein Dosierplan erstellt werden. Der Plan muss vom Dosierarzt lediglich auf Plausibilität geprüft werden.

Anschließend wird dieser „Dosierbrief“ per Post an den Patienten geschickt. Er enthält die Einnahmehinweise bis zum nächsten Kontrolltermin (Datum ist ebenfalls angegeben).

Auch Selbstmesser werden durch den Thrombosedienst betreut. Diese haben die Möglichkeit, ihren INR eigenständig zu messen (mit eigenen INR-Messgeräten, wie dem CoaguChek®). Mit einem persönlichen Zugangscodes können die INR-Werte in

PortaVita® dokumentiert werden. Vom Thrombosedienst bekommen sie dann die Dosierhinweise und den nächsten Kontrolltermin mitgeteilt.

Der Thrombosedienst Mainz übernimmt bei den Patienten ausschließlich die Betreuung der VKA-Therapie, die sonstige Behandlung verbleibt in den Händen des Hausarztes.

Abbildung 1.4-1 zeigt den Ablauf der Betreuung durch den Thrombosedienst.

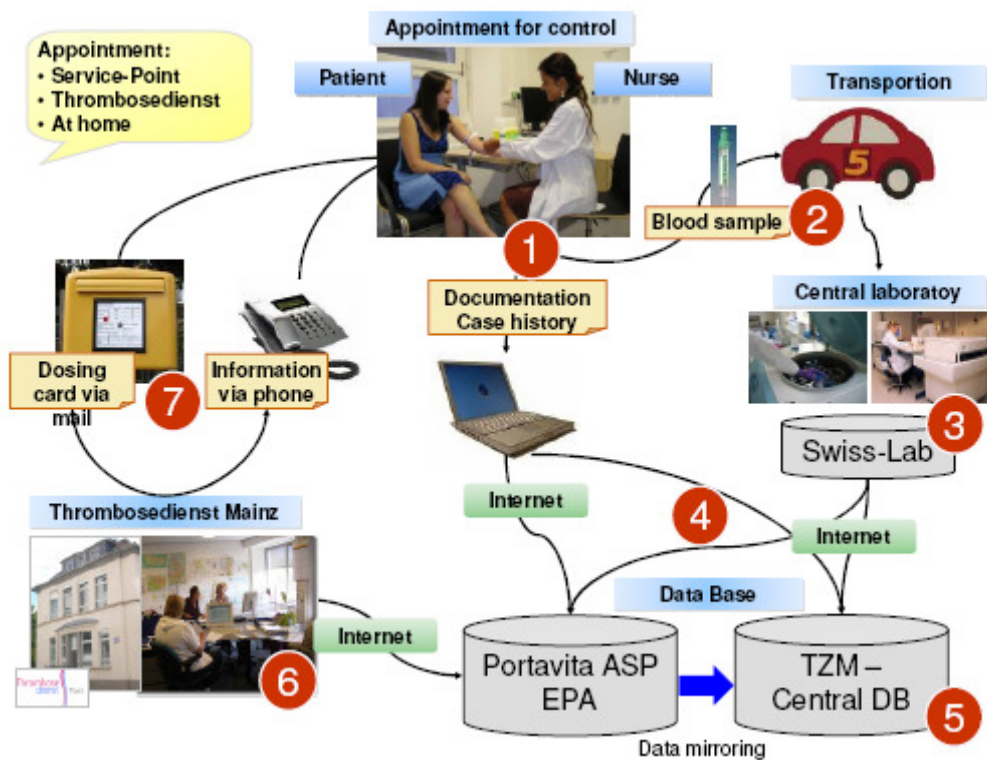


Abbildung 1.4-1 Ablaufschema zur Betreuung von VKA-Patienten durch den Thrombosedienst Mainz

2 Fragestellungen und Ziele

2.1 Entwicklung einer handlungsorientierten Interaktionsdatenbank für die Phenprocoumon-Therapie

Ein wichtiges Hilfsmittel zur sicheren Verordnung und Abgabe von Arzneimitteln sind elektronisch gestützte Verordnungs-Systeme wie CDSS (Clinical Decision Supporting Systems) und Datenbanken, die den Anwender durch integrierte Warnsysteme vor der Gefahr potentieller Interaktionen warnen. Solche Systeme finden bereits Anwendung in Arztpraxen und in Apotheken. Dabei können sie die Zahl auftretender UAW reduzieren. Problematisch ist jedoch die eher alltagsferne und theoretische Grundlage von Warnsystemen und Datenbanken. Viele der Warnmeldungen haben für die Praxis keine oder nur eine sehr geringe Bedeutung, wodurch das Interaktions-Warnsystem den Anwender durch ein Zuviel an Informationen überfordern und zur „alert fatigue“ führen kann. Konsequenz ist das „overriding“ der Warnhinweise. Untersuchungen zeigen, dass Ärzte und Apotheker den Unterstützungssystemen positiv gegenüberstehen, wobei die Akzeptanz vom System selbst abhängt. Sie wünschen sich ein praktikables und zuverlässiges System, das rechtzeitig und mit präzisen Angaben vor relevanten Interaktionen warnt. Optimalerweise bietet es patientenindividuelle Warnhinweise. Darüber hinaus sollen standardisierte Handlungsanweisungen als Hilfestellung zur Interaktionsvermeidung enthalten sein. Dann kann das Interaktionsrisiko für den Patienten auf ein Minimum reduziert und die Patientensicherheit erhöht werden.

Von der FDA wurde Phenprocoumon zusammen mit den anderen VKA als „critical-dose-drug“ eingestuft. Das enge therapeutische Fenster von Phenprocoumon ist ein Risikofaktor, der die Erkennung und Vermeidung von Interaktionen erforderlich macht. Da im gesamten englischsprachigen Raum überwiegend Warfarin und seltener Phenprocoumon eingesetzt wird, sind Publikationen, die sich speziell auf Interaktionen mit Phenprocoumon beziehen, eher selten. In der Praxis wird deshalb meist von Warfarin auf Phenprocoumon geschlossen, was aufgrund der unterschiedlichen Pharmakokinetik nicht ohne Weiteres erfolgen kann.

Zielführender wäre die Entwicklung einer handlungsorientierten „Interaktionsdatenbank“, die einen Vorschlag für die präventive Anpassung der Phenprocoumon-Wochendosis macht, und somit eine Interaktion und eine Beeinflussung des Gerinnungsstatus vermeiden

lässt. Durch die präventive Anpassung der patientenindividuellen Phenprocoumondosis in Abhängigkeit von der Änderung der Arzneimitteltherapie könnte die Therapiesicherheit in der oralen Antikoagulation mit Phenprocoumon verbessert werden. Ziel war es, anhand der Informationen aus bekannten Datenbanken und relevanter Literatur eine handlungsorientierte „Interaktionsdatenbank“ für Phenprocoumon zu erstellen.

2.2 Epidemiologische Untersuchung von Einflussfaktoren für die Häufigkeit von Dosisanpassungen bei der Phenprocoumon-Therapie

Die gleichzeitige Einnahme potentiell interagierender Arzneimittel mit Phenprocoumon kann das Blutungsrisiko um das 2-4,5-fache erhöhen. In welchem Ausmaß potentielle Interaktionspartner die zum Einhalten des INR-Zielbereiches erforderliche Wochendosis an Phenprocoumon verändern, wurde bis jetzt nicht untersucht. Hierzu existieren lediglich vereinzelte Fallberichte, die die erforderliche Anpassung der VKA-Wochendosis (meist Warfarin) bei einer Interaktion beschreiben. Beispielsweise erfordert die gleichzeitige Einnahme von Ribavirin eine Erhöhung der Warfarin-Dosis um 40%.

Ziel dieser Anwendungsbeobachtung war es, den vermuteten Zusammenhang zwischen der Einnahme potentieller Interaktionspartner von Phenprocoumon und der notwendigen Zahl von Dosisanpassungen zu verifizieren.

Für die Untersuchung wurde ein primärer und weitere sekundäre Zielparameter definiert. Primärer Zielparameter und Grundlage der Fallzahlplanung war die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der zusätzlichen Einnahme potentiell interagierender Arzneistoffe und der Zahl der erforderlichen Phenprocoumon-Dosisanpassungen besteht. Diese Fragestellung sollte confirmatorisch ausgewertet werden. Explorativ sollte ein möglicher Einfluss der Faktoren Alter, Geschlecht, Comorbiditäten und Leber- und Nierenfunktion auf die Zahl der Dosisanpassungen geprüft werden.

2.3 Qualitätsanalyse des Thrombosedienstes Mainz – European Treatment Center Anticoagulation

Weltweit gehören spezialisierte Zentren zur Betreuung der VKA-Patienten zum Standard in der VKA-Therapie. In den USA prägen auf die Betreuung von VKA-Patienten speziali-

sierte Kliniken als sogenannte „anticoagulation clinics (AC)“ das Bild. Die Niederlande haben ebenfalls ein spezialisiertes Betreuungssystem. Dort findet die Betreuung der VKA-Patienten ausschließlich in „Thrombosis services“ statt. Diese arbeiten im engen Kontakt mit den Hausärzten und den Hausapotheken ihrer Patienten. Die Überlegenheit der Qualität der Therapie in dieser Betreuungsform gegenüber der herkömmlichen Betreuung wurde außerhalb Deutschlands in zahlreichen Studien bewiesen. Die Qualitätskennzahlen, wie die Time in Therapeutic Range (TTR[%]) und die prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich, liegen bei der Betreuung in ACs stets über denen bei der hausärztlichen Betreuung („usual care (UC)“).

Seit Oktober 2008 existiert auch in Mainz ein Thrombosedienst (eTTCA- European Treatment Center Anticoagulation), aufgebaut nach niederländischem Vorbild. Es handelt sich um das deutschlandweit erste und nach wie vor einzige auf VKA-Therapie spezialisierte Zentrum. Es wird von der Europäischen Gemeinschaft gefördert und die deutschlandweite Etablierung derartiger Zentren ist geplant. Vorher müssen jedoch die Sicherheit und Effektivität der Betreuung im Thrombosedienst Mainz evaluiert werden. Die Einführung dieses Betreuungsmodells soll die Verbesserung der Therapiequalität bei der Betreuung von Antikoagulationspatienten verbessern, was es zu beweisen gilt. Eine Analyse der Ergebnisqualität sollte der Bewertung der aktuellen Betreuungsqualität dienen und eventuelle Handlungsansätze zur weiteren Verbesserung aufzeigen. Da es unterschiedliche Indikatoren zur Beurteilung der Betreuungsqualität gibt, sollten verschiedene Kennzahlen ermittelt und die jeweiligen Ergebnisse gegenübergestellt werden. Die Ergebnisse sollten im internationalen Vergleich bewertet werden.

3 Material und Methoden

3.1 Entwicklung einer handlungsorientierten Interaktionsdatenbank für die Phenprocoumon-Therapie

3.1.1 Literaturrecherche

Die Auswahl der verwendeten Quellen und Datenbanken erfolgte aufgrund ihrer Bedeutung für den pharmazeutischen Alltag in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz. Hier laufen die Interaktions-Anfragen der Stationen der Klinik sowie die Anfragen des Thrombosedienstes Mainz ein und werden von den zuständigen Apothekern beantwortet.

In Kapitel 3.1.2 werden die ausgewählten Quellen vorgestellt.

Bei einigen Wirkstoffen/-gruppen war zur endgültigen Beurteilung durch das Expertenteam eine weitergehende Literaturrecherche zu den pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Eigenschaften der betreffenden Arzneistoffe erforderlich.

Hier wurden zunächst die Informationen der ABDA-Datenbank unter der Rubrik „Pharmakologie“ abgerufen. Fanden sich hier keine hinreichenden Angaben, so wurde die Suche weiter ausgedehnt. Sie erfolgte zum Teil mit Hilfe der in den einzelnen Quellen angegebenen Originalliteratur oder in PubMed (MeSH „Wirkstoff“ „administration and dosage“, „antagonists and inhibitors“, „metabolism“, „pharmacokinetics“ und „pharmacology“; Limits: „Human“, publiziert ab 1993). Falls möglich, wurden relevante Übersichtsarbeiten einbezogen.

Die auf diese Weise ermittelten Daten wurden in separaten Tabellen zusammen getragen und im Rahmen des nächsten Fachgespräches zur Entscheidungsfindung herangezogen.

3.1.2 Aufbau und Eigenschaften der verwendeten Literatur oder Printmedien

Gemeinsam ist den meisten Interaktionsdatenbanken die Klassifizierung der angegebenen potentiellen Interaktionen in unterschiedliche Schweregrade. Häufig werden zusätzliche Einteilungen, wie die klinische Relevanz, vorgenommen. Der Schweregrad stellt ein Messinstrument für Schwere und medizinisches Ausmaß der Interaktion dar, wohingegen die klinische Relevanz zusätzlich die Bedeutung im Therapiealltag mit einbezieht. Die meisten Datenbanken nutzen eigene, voneinander unabhängige Klassifizierungssysteme. Klassifi-

zierung, Aufbau und Bedeutung der verwendeten Datenbanken/Quellen werden im Folgenden vorgestellt.

ABDA-Datenbank

Grundlage für die meisten in Deutschland erhältlichen Apothekenbetriebssysteme und Arzneimitteldatenbanken (z.Bsp. ATaxx® (Dr. Henri Software GmbH&Co. KG, Kirchzarten, 2002)) ist die ABDA-Datenbank [57]. Sie wird vor allem in öffentlichen Apotheken zum Interaktionscheck verwendet.

Zum 30.04.2009 änderte die ABDA die Klassifizierung der Interaktionen. Da die Interaktionsliste bereits vorher erstellt wurde, wurden die ursprünglichen Informationen belassen und die der neuen Version eingefügt. Die Inhalte der beiden Versionen sind im Folgenden nach Erscheinungsdatum aufgeteilt (s. Tabelle 3.1.2-1).

Die interagierenden Arzneistoffe werden zum größten Teil in Wirkstoffgruppen (zum Beispiel Glucokortikoide) geführt. Nur in wenigen Ausnahmefällen sind einzelne Arzneistoffe (zum Beispiel Bosentan) genannt.

Tabelle 3.1.2-1 Einteilung der Interaktionen gemäß ABDA-Datenbank

Bis Mai 2009	Seit Mai 2009
<i>Einteilung in Schweregrade</i>	<i>Einteilung nach zu ergreifenden Maßnahmen</i>
1. Schwerwiegend	1. Kontraindiziert
2. Mittelschwer	2. Vorsichtshalber kontraindiziert
3. Geringfügig	3. Überwachung/Anpassung nötig
4. Unbedeutend	4. In bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig
	5. Vorsichtshalber überwachen
	6. In der Regel keine Maßnahmen erforderlich

DrugDex

Ein international anerkanntes Informationssystem für Arzneimittel ist die amerikanische Faktendatenbank DrugDex [58]. Sie enthält alle pharmazeutisch relevanten Daten zu den im englischsprachigen Raum erhältlichen Arzneimitteln in Monographieform. Sie wird vor allem in größeren Instituten, wie auch in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz, für Recherchen verwendet. Die potentiellen Interaktionspartner sind alphabetisch nach INN-

Namen geordnet. Die Einteilung nach Schweregrad und Dokumentationsgrad erfolgt wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 3.1.2-2 Die Einteilung der Interaktionen gemäß DrugDex nach Schweregrad und Dokumentationsgrad

Schweregrad	Dokumentationsgrad
a) Major	a) Established
b) Moderate	b) Probable
c) Minor	c) Theoretical

www.fnt.nl

In den Niederlanden wird eine Interaktionsliste [59] verwendet, die speziell für die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten erstellt wurde. Für Auflistung und Aktualität ist die „Federatie van Nederlandse Trombosediensten“ verantwortlich. Die dort gegebenen Informationen sind Handlungsgrundlage für die Mitarbeiter der holländischen Thrombosedienste. Das pdf-Dokument ist frei über das Internet verfügbar. Sowohl Wirkstoffgruppen als auch einzelne Wirkstoffe sind Gegenstand der Liste, in einem gemeinsamen Inhaltsverzeichnis findet sich jedoch zu jedem Wirkstoff die entsprechende Seitenangabe.

Der jeweiligen Klassifizierung ist eine pauschalisierte Handlungsanweisung zugeordnet und die zu treffenden Maßnahmen werden vier verschiedenen Ausgangsszenarien zugeteilt (s. Tabelle 3.1.2-3). Diese beziehen sich auf den zeitlichen Ablauf der Therapie mit dem potentiellen Interaktionspartner. Zusätzlich werden die Interaktionen in vier Risikostufen mit zugehörigen Handlungsanweisungen eingeteilt. Die Einteilungen mit den zugehörigen Beschreibungen finden sich in Tabelle 3.1.2-4. Darüber hinaus sind für die einzelnen Arzneistoffe für die unterschiedlichen Szenarien weitere spezifische Handlungsanweisungen enthalten, wobei diese weniger an die Mitarbeiter des Thrombosedienstes als an den behandelnden Hausarzt gerichtet sind.

Tabelle 3.1.2-3 Ausgangsszenario zum zeitlichen Ablauf der Therapie mit dem potentiellen Interaktionspartner und Phenprocoumon nach www.fnt.nl

Phenprocoumon	Interagierendes Arzneimittel
In Gebrauch	Start
Start	In Gebrauch
In Gebrauch	In Gebrauch
In Gebrauch	Dosisänderung oder Absetzen

Tabelle 3.1.2-4 Einteilung der Interaktionen und zugehörige Handlungsanweisungen nach www.fnt.nl

Einteilung	Handlungsanweisungen
Kontraindiziert	Sehr starke Interaktion. Unter allen Umständen zu vermeiden. Gleichzeitiger Gebrauch mit Kumarinen darf nicht stattfinden.
Sehr starke Interaktion	Muss nicht unter allen Umständen vermieden werden. Die Einnahme des Arzneimittels erfordert jedoch zusätzliche INR-Kontrollen, da der INR-Wert möglicherweise destabilisiert wird.
Starke Interaktion	Dieses Arzneimittel soll nicht bevorzugt eingesetzt werden. Ein Ersetzen ist jedoch nicht immer möglich, in diesem Fall darf die Kombination mit Kumarinen erfolgen.
Mögliche (=Mäßige oder noch unklare) Interaktion	Bei gleichzeitigem Gebrauch sollten zusätzliche INR-Kontrollen durchgeführt werden

Review von Holbrook et al.

Ergänzend zu den verwendeten Datenbanken wurde ein Text aus der Primärliteratur hinzugezogen. Eine Übersichtsarbeit von Holbrook et al. aus dem Jahr 2005 [60] befasst sich mit dem Auftreten von Interaktionen während der VKA-Therapie. Auch wenn der hier betrachtete Arzneistoff Warfarin und nicht Phenprocoumon ist, ist dem systematisch durchgeführten Review ebenfalls ein hoher Stellenwert zuzuschreiben. Zusätzlich wurde eine Tabelle mit dem Kausalitätsgrad klinisch signifikanter Interaktionen geführt, auch diese Informationen wurden übernommen. Nachfolgend sind die im Review definierten Schweregrade und Kausalitätsstufen aufgelistet.

Tabelle 3.1.2-5 Einteilung der Interaktionen nach Holbrook et al. [60]

Schweregrad	Kausalität
major	highly probable
moderate	probable
minor	possible
nonclinical	highly improbable

Fachinformation Marcumar®

Die Fachinformation [7] ist der wichtigste, gesetzlich vorgeschriebene Informationsträger zum jeweiligen Arzneimittel im deutschen Arzneimittelmarkt. Sie enthält die zum Zeitpunkt der Zulassung bekannten Interaktionen und unterliegt der regelmäßigen Aktualisierung.

In der Fachinformation von Marcumar® werden die Interaktionen lediglich in Wirkverstärkung und Wirkungsabschwächung (erhöhtes hämorrhagisches bzw. erhöhtes thromboembolisches Risiko) unterteilt. Es werden kaum einzelne Arzneistoffe, sondern größtenteils Wirkstoffgruppen aufgelistet. In der zunächst erstellten tabellarischen Übersichtstabelle („Version 1“) wurde daher lediglich angegeben, ob das Präparat in der Fachinformation als potentieller Interaktionspartner gelistet war oder nicht. Eine weitere Einteilung in Schweregrade musste entfallen.

Arzneimittelverordnungsreport 2008

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer Interaktion ist auch die Häufigkeit des Einsatzes des Arzneimittels in der klinischen Praxis von Bedeutung. Die Verordnungszahlen von potentiellen Interaktionspartnern für die gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) sind bekannt. Sie wurden vom Arzneimittel-Verordnungsreport 2008 [61] in Millionen DDD (=defined daily doses, deutsch: Tagesdosen) in die Tabelle übernommen.

Weitere Tabelleninhalte

Als weitere Information wurden die Art der Interaktion (pharmakodynamisch/pharmakokinetisch) und die Art des Einflusses der Interaktion auf die Phenprocoumon-Wirkung (Wirkungsverstärkung/-abschwächung) in die Tabelle aufgenommen. Diese Informationen wurden aus den oben aufgeführten Quellen übernommen.

In einer weiteren Spalte wurden Hinweise zur Verfügbarkeit auf dem deutschen Markt als apothekenpflichtiges oder rezeptpflichtiges Präparat und zur Darreichungsform eingepflegt.

3.1.3 Entwicklung einer Interaktionstabelle für Phenprocoumon (Version 1)

Erstellt wurde die Interaktionstabelle mit Microsoft Office Excel® 2007.

Diese Version 1 der Interaktionstabelle diente als Grundlage für die im Anschluss abgehaltenen Fachgespräche.

Zur besseren Übersicht und zur Erkennung von Unterschieden zwischen verschiedenen Wirkstoffen einer Wirkstoffklasse wurden die Wirkstoffe nach „ATC-Gruppe/Substanzklasse“ sortiert.

Grundlage für Aufbau und Inhalte waren die unter Kapitel 3.1.2 aufgeführten Quellen/Datenbanken. In die Tabelle aufgenommen wurde jeder Wirkstoff, der in einer dieser Quellen genannt wurde. Teilweise waren in den Quellen nicht einzelne Wirkstoffe, sondern lediglich Wirkstoffgruppen angegeben. In diesen Fällen, wurden mit Hilfe der Option „Suche nach ATC-Gruppe“ in ATaxx® sämtliche auf dem deutschen Markt verfügbaren Wirkstoffe der jeweiligen Gruppe gesucht und einzeln aufgenommen.

Waren in den Quellen Wirkstoffe pauschal über ihre Wirkung an den CYP-Enzymen (Induktoren, Inhibitoren oder Substrate) klassifiziert, so wurde in der Literatur nach entsprechenden Wirkstoffen gesucht.

In der Version 1 der Interaktionstabelle wurde pro Zeile ein Wirkstoff charakterisiert und in den Spalten die Informationen aus allen Quellen eingefügt. Fehlten in einer der Quellen Informationen zu diesem Wirkstoff, blieb das entsprechende Feld frei.

Die Texte der niederländischen Interaktionsliste und aus DrugDex wurden vor der Eingabe ins Deutsche übersetzt.

Nicht auf dem deutschen Markt erhältliche Wirkstoffe wurden nicht in die Tabelle aufgenommen.

In Tabelle 3.1.3-1 ist der Aufbau der Version 1 der Interaktionstabelle erläutert. Die vollständige Tabelle mit allen Wirkstoffen befindet sich im Anhang 1.

Tabelle 3.1.3-1 Aufbau der Version 1 der Interaktionstabelle

Bezeichnung der Spalte	Inhalt
Arzneistoff	Name des Arzneistoffs
ATC-Gruppe/Substanzklasse	Bezeichnung der ATC-Gruppe/Substanzklasse
<i>Art der Interaktion</i>	
Wirkung	Verstärkung (potentiation „p“) / Abschwächung (inhibition „i“)
Typ	pharmakokinetisch(pk)/ pharmakodynamisch (pd)
Kommentar	unterstützende Erklärungen, aus Literaturangaben
<i>DrugDex</i>	
Schweregrad	Zuordnung nach Schweregrad (s.Tabelle 3.1.2-2)
Dokumentationsgrad	Zuordnung nach Dokumentationsgrad (s.Tabelle 3.1.2-2)
Kommentar	Weitere Bemerkungen, übernommen aus DrugDex
Maßnahmen	Soweit vorhanden zusätzliche Hinweise zum klinischen Management

Bezeichnung der Spalte	Inhalt
<i>ABDA-Datenbank</i>	
Stand bis April 2009	Klassifizierung nach Schweregrad, wie sie bis zum April 2009 gültig war (s.Tabelle 3.1.2-1)
Stand ab Mai 2009	Klassifizierung nach Maßnahme, wie sie ab Mai 2009 gültig ist (s.Tabelle 3.1.2-1)
Maßnahmen	Angaben der ABDA zum Management der spezifischen Interaktion (teilweise angegeben)
<i>FI</i>	
	Interaktionspotential nach Fachinformation, ja/nein
evtl. Gruppe (ABDA/FI)	Wenn entweder bei ABDA oder in der Fachinfo nicht als einzelner Wirkstoff genannt, sondern als Wirkstoffgruppe, Spalte enthält Bezeichnung der Wirkstoffgruppe
Kommentar	Weitere Erläuterungen z.Bsp. zur Darreichungsform des Wirkstoffs
www.fnt.nl	
Klassifikation	Klassifizierung nach Schweregrad (s.Tabelle 3.1.2-4)
Maßnahmen	Empfohlene Maßnahmen zum Management der Interaktion
<i>Holbrook-Review</i>	
Kausalität/Schweregrad	Einteilung nach Schweregrad und Kausalität (s.Tabelle 3.1.2-5)
Kausalität klinisch signifikanter IA	Kausalität für Interaktionen mit klinischer Signifikanz
Kommentar	Weitere Erläuterungen (zum Beispiel Auflistung der Wirkstoffe in Kombination)
<i>GKV-Verordnungen 2007</i>	
DDD	Defined Daily Doses in Mio
Kommentar	DDD für unterschiedliche Darreichungsformen (falls zutreffend)
Verfügbarkeit	apothekenpflichtig (ap)/rezeptpflichtig (rp)

3.1.4 Ablauf der Expertenbeurteilungen (Konsensusgespräche)

Die Fachgespräche fanden in regelmäßigen Abständen statt. Daran nahmen zwei Apotheker (Fr. Prof. Dr. I. Krämer, Fachapothekerin für klinische Pharmazie, Leiterin der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz; Fr. S. Isstas, Apothekerin) sowie ein Facharzt der Hämostaseologie (Hr. Prof. Dr. Dr. H. Schinzel, Leiter der Gerinnungssprechstunde der Universitätsmedizin Mainz) teil.

Im Rahmen dieser Gespräche wurde die erstellte Interaktionstabelle systematisch bearbeitet. Anhand der vorliegenden Informationen wurden die Interaktionen einem von 5 verschiedenen Schweregraden zugeordnet. Ebenso wurden die klinischen Relevanzen festgelegt (siehe Tabelle 3.1.4-1). Basierend auf den Daten und Empfehlungen der unterschiedlichen Quellen, sowie unter Berücksichtigung der klinischen Erfahrung des Facharztes und der pharmakologischen Kenntnisse der Apotheker wurden zur Minimierung des Interaktionsrisikos durchzuführende Maßnahmen/Aktionen festgelegt. Die Angaben des Holbrook-Review wurden nur bei Zweifeln heran gezogen.

Tabelle 3.1.4-1 Einteilung der Interaktionen durch das Expertenteam nach Schweregrad und klinischer Relevanz

Schweregrad	Klinische Relevanz
sehr hoch	sehr hoch
hoch	hoch
mittel	mittel
niedrig	niedrig
kein	keine

Es wurde ein Protokoll geführt und die Ergebnisse am Ende jeder Sitzung zusammengefasst und in die vorbereiteten Spalten der Tabelle aufgenommen. Die Zusammenfassung wurde allen Teilnehmern zur Durchsicht gegeben. Zu Beginn jeder neuen Sitzung wurden die Ergebnisse der letzten Sitzung besprochen.

Die Version 1 der Interaktionstabelle wurde dadurch um die in Tabelle 3.1.4-2 beschriebenen Spalten erweitert.

Tabelle 3.1.4-2 Erweiterung der Version 1 der Interaktionstabelle nach Ablauf der Expertenbeurteilungen

<i>Bezeichnung der Spalte</i>	<i>Inhalt</i>
<i>Konsensusentscheidung</i>	
Schweregrad	Vom Expertenteam festgelegter Schweregrad (s.Tabelle 3.1.4-1)
Klinische Relevanz	Vom Expertenteam festgelegte klinische Relevanz (s.Tabelle 3.1.4-1)
Empfohlene Aktivität	Vom Expertenteam empfohlene Aktivität zum Management der Interaktion
Protokoll	Kommentare zum jeweiligen Wirkstoff/zur Wirkstoffgruppe, die während des Fachgesprächs protokolliert wurden

3.1.5 Zusammenfassung der Expertenbeurteilung zur Übertragung in die elektronische Interaktionsdatenbank (Porta Vita® - System)

Ziel des Projektes war die Entwicklung einer praxisnahen, anweisungsorientierten Interaktionsdatenbank und die Einbindung in PortaVita®. Die umfangreiche Version 1 der Interaktionstabelle diente lediglich als Grundlage zur Konsensusfindung. Für die praktische Anwendung war eine Komprimierung der Daten erforderlich.

In der holländischen Interaktionsdatenbank werden die zu treffenden Maßnahmen vier unterschiedlichen Ausgangsszenarien zugeordnet. Analog dazu sollte auch die vom Expertenteam getroffenen Beschlüsse aufgearbeitet und die in der Konsensusentscheidung festgelegten Aktionen entsprechend angepasst werden.

Dazu wurde zunächst die Sortierung der Arzneistoffe geändert. Arzneistoffe, bei denen ATC-Gruppe, Einteilung der klinischen Relevanz/des Schweregrades und die durch das Expertenteam festgelegten Aktionen übereinstimmten, wurden zu einer Gruppe zusammengefasst. Für die jeweiligen Ausgangssituationen wurde nun die erforderliche Maßnahme festgelegt. Hierzu wurde der Inhalt des Textes der vorher festgelegten Aktion auf Plausibi-

lität überprüft und mit Hilfe der vorliegenden Information zur Art der Interaktion (pharmakokinetisch/pharmakodynamisch) an die entsprechende Situation angepasst. Durch die Zusammenfassung der Daten und Begrenzung auf die relevanten Anwendungshinweise wurde die Größe der endgültigen Tabelle auf 9 Spalten reduziert.

Tabelle 3.1.5-1 Aufbau der handlungsorientierten Interaktionstabelle

Bezeichnung der Spalte	Inhalt
Gruppe	ATC-Gruppe/Wirkstoffklasse + Schweregrad + klinische Relevanz
Arzneimittel	INN-Bezeichnung des Arzneimittels
Wirkung	Verstärkung = potentiation „p“/Abschwächung = inhibition „i“
Interaktionstyp	Pharmakokinetisch/Pharmakodynamisch
In Gebrauch Phenprocoumon, Start interagierendes Arzneimittel	An Situation angepasste erforderliche Aktivität zur Minimierung des Interaktionsrisikos
In Gebrauch interagierendes Arzneimittel, Start Phenprocoumon	An Situation angepasste erforderliche Aktivität zur Minimierung des Interaktionsrisikos
In Gebrauch interagierendes Arzneimittel, In Gebrauch Phenprocoumon	An Situation angepasste erforderliche Aktivität zur Minimierung des Interaktionsrisikos
In Gebrauch Phenprocoumon, Dosisänderung oder Absetzen interagierendes Arzneimittel	An Situation angepasste erforderliche Aktivität zur Minimierung des Interaktionsrisikos
Hinweis	Weiterführender Hinweis zur Interaktion, aus dem Protokoll der Expertenbeurteilung

Diese Tabelle wurde nach Fertigstellung von den einzelnen Mitgliedern des Expertenteams auf Plausibilität der Angaben zu den verschiedenen potentiellen Interaktionspartnern bezüglich Klassifizierung und durchzuführender Aktion geprüft.

Erst nach Freigabe durch die Experten erfolgte die endgültige Fertigstellung.

3.1.6 Statistische Auswertungen der Interaktionstabellen

Die Auswertung der Daten der Interaktionstabellen erfolgte in Microsoft Office Excel® 2007.

Die erste Zwischenauswertung wurde auf Basis der Version 1 der Interaktionstabelle durchgeführt.

Ermittelt wurden:

- die Gesamtzahl der genannten Wirkstoffe
- die Häufigkeit des Auftretens der Wirkstoffe in den unterschiedlichen Quellen
- die Zahl der unterschiedlichen Wirkstoffgruppen
- die Zahl der Wirkungsabschwächer und –verstärker
- die Zahl der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen

Für die Zahl der Nennungen in den unterschiedlichen Wirkstoffen wurden Mittelwerte, Spannweite und Standardabweichung angegeben.

Weiterhin wurden nach Abschluss der Konsensusgespräche analysiert:

- die Zahl der Arzneistoffe pro festgelegtem Schweregrad und Art der durchzuführenden Aktion
- die Zahl der Arzneistoffe pro klinische Relevanzstufe.

Da die erforderlichen Aktionen zur Vermeidung des Interaktionsrisikos stark variierten, wurden zunächst potentielle Interaktionspartner, bei denen das Expertenteam eine Aktion zur Reduktion des Interaktionsrisikos festlegte, in die Gruppe „Aktion erforderlich“ zusammengefasst. Die endgültige Version wurde bezüglich der Häufigkeit der Nennung ausgewählter Aktionen innerhalb der unterschiedlichen Ausgangssituationen analysiert.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte tabellarisch sowie graphisch unter Verwendung von Tortendiagrammen.

3.2 Epidemiologische Untersuchung von Einflussfaktoren für die Häufigkeit von Dosisanpassungen bei der Phenprocoumon-Therapie

3.2.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine Anwendungsbeobachtung. Interventionen fanden zu keinem Zeitpunkt statt. Die zu untersuchenden Parameter wurden prospektiv festgelegt. Planung und Durchführung der Studie erfolgten in Zusammenarbeit der Apotheke und der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin.

Die Deklaration von Helsinki, die ICH-GCP-Guidelines, die Vorschriften des Arzneimittel- und des Datenschutzgesetzes wurden eingehalten. Die Speicherung und Auswertung der Patientendaten erfolgte anonymisiert. Die Studienunterlagen werden über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren aufbewahrt.

3.2.1.1 Studienablauf

Vor Beginn der Studie wurde ein Ethikantrag bei der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland Pfalz eingereicht und ein positives Votum erhalten.

Die Rekrutierung begann mit Start des Thrombosedienstes Mainz im August 2008 und endete zum 31.12.2009.

Die Beobachtungszeit begann damit für jeden Patienten mit Beginn der Betreuung durch den Thrombosedienst und endete nach deren Abschluss, jedoch spätestens am 31.12.2009.

Bei den Studienteilnehmern handelte es sich ausschließlich um Patienten, die durch den Thrombosedienst Mainz betreut wurden. Diese besuchten im Rahmen ihrer üblichen Kontrollen den Thrombosedienst Mainz. Während einem dieser Besuche wurden die Patienten durch einen Apotheker über Inhalte, Ziele und Durchführung der Studie aufgeklärt und um Teilnahme gebeten. Die Einwilligung musste schriftlich erfolgen.

Patienten, die der Teilnahme zustimmten, erhielten zusätzlich zu ihren regulären Untersuchungen eine Bestimmung der Leber- und Nierenfunktion. Diese erfolgte planmäßig an Tag 1, nach einem, drei und sechs Monaten jedoch nur bis zum 31.12.2009. Die Ergebnisse wurden den Patienten telefonisch übermittelt.

Alle Patienten hatten bereits zu Betreuungsbeginn eine vom Thrombosedienst Mainz verfasste, allgemeine Einwilligung zur wissenschaftlichen Datenauswertung unterzeichnet, so dass alle patientenbezogenen Daten später in der Auswertung berücksichtigt werden konnten.

ten. Bei Patienten, die der Studienteilnahme nicht zugestimmt hatten, waren keine zusätzlichen Informationen über Leber- und Nierenfunktion vorhanden.

Die INR-Wert-Bestimmung und die Dokumentation der Patientendaten (inklusive Komedikation, Komorbiditäten) erfolgte zunächst durch die Mitarbeiter des Thrombosedienstes (speziell ausgebildete Intensivschwestern oder Ärzte). Die Daten wurden zunächst schriftlich festgehalten und erst später in das in den Niederlanden etablierte, Internetbasierte System „Porta-Vita ®“ aufgenommen.

Zur Auswertung wurden alle Daten retrospektiv in Microsoft Office Excel® 2007 übertragen.

3.2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zum Einschluss in die Studie mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Therapie mit Phenprocoumon
- Betreuung durch den Thrombosedienst Mainz im Zeitraum vom 01.08.2008 bis zum 31.12.2009 (Selbstmesser oder regulärer Patient)
- Sprachliches und intellektuelles Verständnis der Studie
- mindestens 3 Kontrolltermine nach der Einstellungsphase
- vorliegende schriftliche Einwilligungserklärung zur Datenauswertung (traf auf alle Patienten zu, da immer mit Aufnahmeantrag in den Thrombosedienst unterschrieben)

Patienten, die diese Bedingungen nicht erfüllten, wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen.

Zur zusätzlichen Bestimmung der Leber- und Nierenfunktion wurde eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt (s. Anlage 6).

Bei diesen Patienten konnten die Daten der Leber- und Nierenfunktion zusätzlich ermittelt werden, bei den Patienten ohne Zustimmung konnte auf eventuell vorhandene Werte zurückgegriffen oder es musste auf die Auswertung verzichtet werden.

3.2.1.3 Patientenaufklärung

Die Aufklärung der Patienten erfolgte im Rahmen eines regulären Besuchs des Thrombosedienstes Mainz. Sie wurden von einem Apotheker über Inhalte und Ziele der Studie aufgeklärt. Der Ablauf der Bestimmung der Leber- und Nierenfunktion wurde geschildert und Fragen und Anmerkungen der Patienten besprochen und geklärt.

Im Anschluss an das Gespräch erhielten die Patienten eine ausführliche, schriftliche Patienteninformation, die alle für den Patienten relevanten Informationen über Inhalte, Ziele und Ablauf der Studie zusammenfasste (s. Anlage 5).

Um den Patienten eine ausreichende Bedenkzeit einzuräumen, wurde ihnen stets die Möglichkeit gegeben, sich bis zum nächsten Termin im Thrombosedienst zu überlegen, ob sie der Teilnahme an der Studie zustimmen. Im Falle der Zustimmung wurde dem Patienten eine Einverständniserklärung ausgehändigt, die sowohl vom Patienten als auch vom Apotheker unterzeichnet wurde. Das Original dieser Einverständniserklärung blieb beim Apotheker, der Patient erhielt eine Kopie.

Zusätzlich erhielten die Patienten innerhalb dieses Beratungsgesprächs die Gelegenheit, Fragen zu ihrer Therapie mit Phenprocoumon, beispielsweise zu möglichen Interaktionen mit Arzneistoffen, zur Ernährung oder zu Risiken und Nutzen der oralen Antikoagulation, zu stellen. Auch allgemeine, arzneimittelbezogene Aspekte wurden bei Bedarf besprochen.

3.2.1.4 Bestimmung der Leber- und Nierenfunktion

Um den Verlauf der Leber- und Nierenfunktion zu beobachten, sollte die Bestimmung pro Patient insgesamt bis zu vier Mal erfolgen. Jeweils an Tag 1, nach einem, drei und sechs Monaten.

Bestimmt wurden das Serum-Creatinin zur Ermittlung Nierenfunktion und die Leber-Transaminasen ASAT(GOT) und ALAT (GPT) zur Abschätzung der Leberfunktion.

Die Entnahme der benötigten Blutprobe erfolgte stets während eines regulären Kontrollbesuches durch die betreuende Ärztin oder Intensivschwester. Hierzu wurde im Anschluss an die Blutentnahme zur Bestimmung des INR-Wertes ein zusätzliches Probenbehältnis (S-Monovette® 7,5 ml LH Gel, Sarstedt) mit Blut gefüllt. Eine zusätzliche Punktion war somit nicht nötig. Die Monovette wurde mit einem Patientenaufkleber versehen und zur Auswertung an das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin – Zentrallabor - der Universitätsmedizin Mainz geschickt. Die Untersuchungsergebnisse konnten im

Labor-Programm „Lauris“ eingesehen werden. Sie wurden ebenfalls in Microsoft Excel übertragen.

Nierenfunktion

Grundlage zur Berechnung der Nierenfunktion war die quadratische MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease), in die als variable Faktoren lediglich Alter, Geschlecht und Serumkreatinin-Spiegel eingehen.

Formel 3.2.1.4-1 MDRD-Formel zur Bestimmung der Nierenfunktion [62] SCr= Serumkreatinin

$$\text{MDRD: GFR} = \exp (1.911 + 5.249/\text{SCr} - 2.114/\text{SCr}^2 - 0.0068 \times \text{age} - 0.205(\text{if female}))$$

Diese Formel wurde in Microsoft Office Excel® 2007 hinterlegt, so dass die Berechnung der Nierenfunktion für jeden Patienten automatisch erfolgen konnte.

Tabelle 3.2.1-1 Einteilung der Nierenfunktion

GFR	Bezeichnung
≥90	normal
90-60	leicht eingeschränkt
60-30	eingeschränkt
≤30	stark eingeschränkt

Auf weitere Unterteilung in anurische Patienten wurde aufgrund der geringen Patientenzahl verzichtet.

Leberfunktion

Die Leberfunktion wurde als „normal“ definiert, solange die Transaminasenwerte das Zweifache der Norm nicht überschritten.

Referenzwerte: ASAT: 5-35 ALAT: < 50

3.2.1.5 Erfassung von Patientendaten

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte anonymisiert. Hierzu wurde ein dreistelliger Code nach dem Zufallsprinzip vergeben. Aus den Akten des Thrombosedienstes und PortaVita® wurden die Patientendaten in Microsoft Office Excel® 2007 übertragen.

Die Begleitmedikation wurde namentlich mit Wirkstoff, (Tages-)Dosis, Einnahmeintervall, Start- und Endpunkt der Behandlung eingetragen. Lagen außer den unten erwähnten Begleiterkrankungen weitere Erkrankungen (akut und/oder chronisch) vor, so wurden diese ebenfalls unter Angabe von Start- und eventuellem Endpunkt aufgenommen. Ausgelassene oder zusätzlich eingenommene Phenprocoumondosen wurden ebenfalls dokumentiert.

PortaVita® bietet unter anderem die Option, Kommentare und Hinweise zu Patienten zu speichern, wie zum Beispiel der Vermerk „psychische Labilität“. Die Vermerke wurden jeweils mit Eingabedatum übernommen.

Die mittlere Wochendosis wurde aus der Gesamtzahl der bis zum nächsten Kontrolltermin verordneten Tabletten, geteilt durch die Zahl der Tage, multipliziert mit dem Faktor 7, errechnet:

$$\text{Mittlere Wochendosis} = \frac{\text{Zahl verordneter Tabletten}}{\text{Zahl der Tage bis zum nächsten Kontrolltermin}} * 7$$

Bei Unstimmigkeiten und Unklarheiten erfolgte Rücksprache mit den Mitarbeitern des Thrombosedienstes.

Von jedem Patienten sollten folgende Daten erhoben werden:

- Alter
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Indikation(en) zur Therapie (nach ICD-10)
- Komorbiditäten
- Leber-/Nierenfunktion
- Begleitmedikation (sowie deren Änderungen)
- Akute Erkrankungen
- Krankenhausaufenthalte

- Aufgetretene UAW
- INR-Werte im Verlauf
- Verordnete mittlere Wochendosis (rechnerisch ermittelt)
- Vollständigkeit der Einnahme verordneter Dosen
- Sonstige Besonderheiten (zum Beispiel Urlaub, vermehrter Alkoholkonsum)

Nicht alle Daten waren für die Hauptfragestellung relevant, könnten aber zum besseren Verständnis und der Interpretation der Ergebnisse beitragen. Zur späteren Auswertung wurden Altersgruppen festgelegt. Eine Übersicht dazu ist in Tabelle 3.2.1-2 aufgeführt.

Tabelle 3.2.1-2: Einteilung der Patienten in Altersgruppen

Altersgruppe	Alter
1	< 60 Jahre
2	60-80 Jahre
3	80-85 Jahre
4	> 85 Jahre

Um die Komorbiditäten auf die relevanten einzuschränken und die spätere Auswertung zu erleichtern, wurden 5 chronische Erkrankungen definiert, die nur mit Ja/Nein angegeben werden mussten.

Diese waren:

- Diabetes
- Bluthochdruck
- Herzinsuffizienz
- Hyperthyreoidismus
- Maligne Erkrankungen

3.2.1.6 Gruppenzuteilung, potentiell interagierende Arzneistoffe, und Dosisanpassungen

Gruppenzuteilung

Patienten, die während der Phenprocoumon-Therapie mindestens einmal ein An- oder Absetzen bzw. eine Dosisanpassung potentiell interagierender Arzneistoffe mit hohem bzw. sehr hohem Schweregrad (s. Tabelle 3.2.1-3) erfahren hatten, wurden der Gruppe 1 („Interaktionsgruppe“), die Patienten ohne potentiell interagierende Arzneistoffe der Gruppe 0 („Kontrollgruppe“) zugeteilt.

Einstellungsphase

In die Studie wurden sowohl neu auf Phenprocoumon einzustellende als auch bereits eingestellte Patienten einbezogen. Um vergleichbare Daten von beiden Patientengruppen zu erhalten, wurde eine Einstellungsphase definiert. Diese endet, sobald mindestens drei aufeinanderfolgende INR-Werte innerhalb des individuellen Zielbereiches gemessen wurden, jedoch frühestens nach vier Wochen.

Werte, die in der Einstellungsphase gemessen wurden, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt (vgl. Kapitel 3.3.2).

Potentiell interagierende Arzneistoffe

Als interagierende Arzneistoffe wurden alle Arzneistoffe definiert, die in der zuvor erarbeiteten Interaktionsdatenbank (s. Anhang 2) durch das Expertenteam mit hohem oder sehr hohem Schweregrad eingestuft wurden (s. Tabelle 3.2.1-3).

Tabelle 3.2.1-3: Potentiell interagierende Arzneistoffe nach Schweregrad

Schweregrad hoch		Schweregrad sehr hoch
5-Fluorouracil	Heparin	Abciximab
6-Mercaptopurin	Ifosphamid	Acetylsalicylsäure
Amiodaron	Itraconazol	Alteplase, rekombinat
Atazanavir	Ketoconazol	Argatroban
Bezafibrat	Lactulose	Bivalirudin
Bosentan	stimulierende Laxanzien	Chloralhydrat
Capecitabin	Levonorgestrel	Cumarin-haltige Arzneipflanzen
Carbamazepin	Levothyroxin	Danaparoid
Carbimazol	Liothyronin	Desirudin
Carboplatin	Methotrexat	Eptifibatide
Certoparin	Metronidazol	Estradiol
Cilostazol	Miconazol	Johanniskraut
Clofibrat	Nadroparin	pflanzl., Vit K-haltige Laxantien
Clopidogrel	Paclitaxel	Lepirudin
Colestyramin	Phenytoin	Phenobarbital
Cyclophosphamid	Posaconazol	Phenylbutazon
Dabigatran	Prasteron	Piroxicam
Dalteparin	Progesteron	Prasugrel
Dipyridamol	Propylthiouracil	Primidon
Disulfiram	Rifabutin	Reteplase, rekombinant
Docetaxel	Rifampicin	Salicylate, topisch
Drotrecogin alfa	Rivaroxaban	Salicylsäure
Enoxaparin	Sitaxentan	Streptokinase
Erythromycin	Tamoxifen	Tenecteplase
Etofibrat	Testosteron	Thiopental
Etoposid	Thiamazol (Methimazol)	Tirofiban
Fenofibrat	Ticlopidin	Urokinase
Fluconazol	Tinzaparin	Vit. K-haltige Präparate
Fondaparinux	Voriconazol	Warfarin
Gemcitabin		
Gemfibrozil		

Dosisanpassung

Eine Dosisanpassung wurde für die primäre Fragestellung definiert als eine Änderung der Wochendosis (Dosiserhöhung oder –erniedrigung) um mindestens 10%. In einer zweiten Auswertung wurden analoge Berechnungen, mit einer Dosisanpassung definiert als eine Änderung um 20% der Wochendosis durchgeführt (Grundlage: Angaben zur Dosisadaptation beim Vorliegen extratherapeutischer INR-Bereiche gemäß den Empfehlungen des American College of Chest Physicians [33]). Die Dosis wurde dabei in Zahl der Phenprocoumon-Tabletten (1 Tablette = 3mg Phenprocoumon) pro Woche angegeben.

3.2.2 Statistik und Auswertung

3.2.2.1 Fallzahlplanung

Grundlage der Fallzahlplanung war die konfirmative Fragestellung. Die Berechnung erfolgte mit Hilfe der Poisson-Regression.

Zur Ermittlung der erforderlichen Parameter wurden folgende Überlegungen angestellt:

Die geschätzte Zahl der Kontrolltermine pro Patient beträgt bei einem variierenden Beobachtungszeitraum von sechs bis maximal 12 Monaten und einem durchschnittlichen Abstand von 10-14 Tagen im Mittel 10.

$$\Rightarrow [\mu_T=10]$$

Daten aus der Literatur legten nahe, dass bei 58 – 81% [36;63-65] aller Patienten potentielle Interaktionen vorliegen. Da lediglich schwerwiegendere Interaktionen betrachtet werden sollten, wurde von einer gleichmäßigen Verteilung der Patienten auf die beiden Gruppen (Interaktion ja/nein) ausgegangen.

$$\Rightarrow \text{Gruppenzuteilung: } 1:1$$

Grundlage für die Berechnung des relativen Risikos (RR) war eine Untersuchung von Fihn et al. [66]. Hier resultierte ein Kontrolltermin alle 16 Tage in 55% aller Fälle in einer Dosisanpassung. Die Patienten hatten durchschnittlich 22,8 Kontrolltermine pro Jahr, das heißt an 12,5 dieser Termine ist eine Dosisanpassung erfolgt. Mit Hilfe der Information, dass Patienten, die zusätzlich interagierende Arzneimittel erhielten, zwei Dosisanpassungen mehr benötigten als solche ohne, lässt sich näherungsweise das relative Risiko berechnen.

$$\Rightarrow \text{Relatives Risiko (RR)} = (12,5+2)/12,5 = 1,16$$

Weitere für die Studienplanung relevante Kriterien wurden wie folgt festgelegt:

- Gewünschte Power: 80%
- Signifikanzniveau: 5%

Hieraus ergab sich eine erforderliche Fallzahl von N=200 Patienten.

Die Kalkulation wurde am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes Gutenberg Universität Mainz durchgeführt.

3.2.2.2 Auswertung der epidemiologischen Daten und Beschreibung des Patienten-Kollektivs

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurden die zuvor für jeden Patienten im Einzelnen erfassten Daten in einem gemeinsamen Microsoft Office Excel® 2007 -Tabellenblatt zusammengefügt.

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS® Version 19.0 für Windows® (Statistical Software, SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois, USA) verwendet. Hierzu wurde die Excel-Datei ohne weitere Veränderungen in SPSS® 19.0 eingelesen. Sowohl SPSS® Version 19.0 für Windows® als auch Microsoft Office Excel® 2007 dienten zur Erstellung von Graphiken. Tabellen wurden mit Microsoft Office Excel® 2007 oder Microsoft Office Word® 2007 erstellt. Zur graphischen Darstellung vgl. auch Kapitel 3.3.1.

Für die stetigen Variablen (Alter, gemessene INR-Minima und -Maxima, mittlere Wochendosen) wurden die Mittelwerte, Standardabweichung Minimum und Maximum berechnet. Bei den kategorialen Variablen (Altersgruppe, Geschlecht, Leber- und Nierenfunktion, Komorbiditäten, Interaktionsgruppe ja/nein) wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet.

Bei der Gegenüberstellung der Zahl der Änderungen pro Patient wurden zusätzlich Median, 25% und 75% Perzentile angegeben, da die Werte nicht normalverteilt waren (Berechnung der Schiefe, graphische Darstellung durch Q-Q-Plot).

3.2.2.3 Einfluss der potentiellen Interaktionen auf die Häufigkeit der Dosisanpassungen

Um eine Abhängigkeit zwischen der Einnahme eines potentiellen Interaktionspartners und der Zahl der durchgeführten Dosisanpassungen festzustellen, wurde eine Poisson-Regression durchgeführt. Dieses Modell wird beim Vorliegen „zählender“ Variablen (gan-

ze, positive Zahlen) eingesetzt und beschreibt die Abhängigkeit der Ereignisrate λ von unabhängigen Parametern. Ein Ereignis entspricht hier einer Dosisanpassung.

Die Zahl der Dosisanpassungen Y ist bei festen Werten von X und T Poisson-verteilt mit der Rate λ .

Es gilt:

$$\log(\lambda) = \log(T) + \beta_0 + \beta_1 * X$$

$$\text{Gruppe 0: } \lambda_0 = T * \exp(\beta_0)$$

$$\text{Gruppe 1: } \lambda_1 = T * \exp(\beta_0 + \beta_1)$$

$$RR = \lambda_1 / \lambda_0 = \exp(\beta_1)$$

T = Anzahl Erfassungen

X = Gruppe (0 ohne pot. IA oder 1 mit pot. IA)

λ = Rate an Ereignissen

RR = relatives Risiko

Mit Hilfe von SPSS[®] 19.0 für Windows[®] wurden das Relative Risiko (RR), p-Wert und das 95%- Konfidenzintervall ermittelt. Als Referenzgruppe wurde Gruppe „0“ (Kontrollgruppe - ohne potentielle Interaktionen) gewählt, so dass ein Wert für RR größer 1 in Gruppe „1“ (Interaktionsgruppe - mit mind. einer potentiellen Interaktion) bedeutet, dass Patienten in Gruppe „1“ mit potentiellen Interaktionen ein dementsprechend höheres Risiko haben eine Dosisanpassung zu erfahren als Patienten in Gruppe „0“ ohne potentielle Interaktionen.

Zur Klärung der konfirmativen Fragestellung wurde ein univariablen Modell gewählt, das heißt es wurde nur ein möglicher Einflussfaktor betrachtet, nämlich die Einnahme potentiell interagierender Arzneistoffe. Die Auswertung erfolgte für zwei verschiedene Fälle, für die Dosisanpassungen definiert als Änderungen um mehr als 10 Prozent (konfirmatorisch) oder um mehr als 20 Prozent (explorativ).

Die p-Werte zum Test ob das Relative Risiko (RR) von 1 verschieden ist bzw. ob die Gruppeneinteilung einen Einfluss auf das Relative Risiko (RR) hat, verstehen sich für die Dosisanpassungen definiert als eine Änderung um 10% konfirmatorisch, die weiteren werden nur zur Deskription angegeben.

3.2.2.4 Einfluss von Leber- und Nierenfunktion und demographischen und klinischen Faktoren auf die Häufigkeit der Dosisanpassungen

Auch hier wurde die Poisson-Regression verwendet, jedoch in einem multivariablen Modell. Folgende Einflussfaktoren wurden zusätzlich berücksichtigt:

- Leberfunktion
- Nierenfunktion
- Altersgruppe
- Geschlecht
- Zahl an Komorbiditäten

Die p-Werte für das Relative Risiko RR verstehen sich explorativ.

3.3 Qualitätsanalyse des Thrombosedienstes Mainz – European Treatment Center Anticoagulation

3.3.1 Statistik und Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS® Version 19.0 für Windows® (Statistical Software, SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois, USA) verwendet. Sowohl SPSS® Version 19.0 für Windows® als auch Microsoft Office Excel® 2007 dienten zur Erstellung von Graphiken. Tabellen wurden mit Microsoft Office Excel® 2007 oder Microsoft Office Word® 2007 erstellt.

Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde die Schiefe berechnet und der Kolmogorov-Smirnov und der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Zur graphischen Darstellung dienten Q-Q-Plots.

Je nach Ergebnis wurden folgende statistischen Parameter angegeben:

- Werte Normalverteilt: Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum
- Werte nicht Normalverteilt: Median, 25%-, 75%-Perzentile, Minimum und Maximum.

Die graphische Darstellung erfolgte unter Verwendung von Boxplots.

In dieser Darstellung bezeichnet der schwarze Balken innerhalb der ausgefüllten Fläche die Lage des Medians (50%-Perzentil). Die untere Grenze der ausgefüllten Fläche bezeichnet die Lage des 25%-Perzentils, die obere Grenze die des 75%-Perzentils. Das Rechteck im Boxplot kennzeichnet der Interquartilabstand. Die außerhalb des Rechtecks liegenden Stri-

che sind Werte, die noch nicht als Ausreißer betrachtet werden. Dagegen stellen die Kreise leichte und die Sterne extreme Ausreißer dar.

3.3.2 Untersuchungsmethode und Durchführung

Bei dieser Studie handelt es sich um eine reine Anwendungsbeobachtung mit retrospektiver Datenerfassung. Interventionen wurden zu keinem Zeitpunkt vorgenommen.

Die Durchführung erfolgte in Zusammenarbeit der Apotheke und der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin unter der Einhaltung der Deklaration von Helsinki, den ICH-GCP-Guidelines und den Vorschriften des Datenschutzgesetzes. Patientendaten wurden anonymisiert gespeichert und ausgewertet. Der Zeitraum der Archivierung der Unterlagen beträgt mindestens 10 Jahre.

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom Eröffnungstermin des Thrombosedienstes Mainz im August 2008 bis zum 31.12.2009.

Die Beobachtungszeit begann für jeden Patienten mit der Aufnahme der Betreuung durch den Thrombosedienst und endete nach deren Abschluss, jedoch spätestens am 31.12.2009.

Bei den Studienteilnehmern handelte es sich ausschließlich um Patienten, die durch den Thrombosedienst Mainz betreut werden. Diese besuchten im Rahmen ihrer üblichen Kontrollen den Thrombosedienst Mainz.

Alle Patienten hatten bereits zu Betreuungsbeginn eine vom Thrombosedienst Mainz aufgesetzte, allgemeine Einwilligung zur wissenschaftlichen Datenauswertung unterzeichnet, so dass eine zusätzliche Studieneinwilligung nicht erforderlich war.

INR-Wert-Bestimmung und Dokumentation der Patientendaten (inklusive Komedikation, Komorbiditäten) erfolgten durch die Mitarbeiter des Thrombosedienstes (speziell ausgebildete Intensivschwestern oder Ärzte).

Ein Großteil der Daten wurde zunächst schriftlich festgehalten und im Anschluss in das in den Niederlanden etablierte, Internet-basierte System „Porta-Vita“ aufgenommen.

Für die Qualitätsanalyse wurden diese Daten in Microsoft Office Excel® 2007 und SPSS® Version 19.0 für Windows® übertragen und ausgewertet.

Ein- und Ausschlusskriterien:***Einschlusskriterien***

- Therapie mit VKA
- Betreuung durch den Thrombosedienst Mainz
- Beobachtungszeitraum: 01.08.2008 - 31.12.2009
- Vorliegende Einverständniserklärungen zur anonymen Datenauswertung

Ausschlusskriterien

- nachweislich mangelnde Compliance (aufgrund Alkoholabusus oder psychischer Labilität)
- weniger als 3 auswertbare Messungen nach Ablauf der Einstellungsphase

Einstellungsphase

Betrachtet wurden sowohl die Daten der Patienten, die bereits über einen längeren Zeitraum Phenprocoumon einnahmen (eingestellte Patienten) als auch die der Patienten, die gerade erst mit der Phenprocoumon-Therapie begonnen hatten (neu eingestellte Patienten). Alle innerhalb der Einstellungsphase erfassten Daten wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen.

Die Einstellungsphase endet wenn drei aufeinanderfolgende INR-Werte im Zielbereich lagen und frühestens 4 Wochen nach der ersten Einnahme.

Die Erfassung und Auswertung der Daten erfolgte in Microsoft Office Excel®.

3.3.3 Beschreibung des Patientenkollektivs

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs siehe Kapitel 3.2.2.2.

Ergänzend wurde hier die Komedikation der Patienten aufgelistet. Es wurde eine Liste erstellt, die alle von den Patienten zusätzlich eingenommenen Wirkstoffe aufführt.

Dabei wurde jeder Wirkstoff pro Patient nur einmal berücksichtigt, das heißt, auch wenn ein Medikament zwischendurch abgesetzt und dann erneut angesetzt wurde, wurde es nur einmal in die Zählung einbezogen.

Bestimmte Wirkstoffe (Insuline, orale Glukokortikoide, niedermolekulare Heparine) wurden als Gruppe erfasst, um eine unnötige Menge an Nennungen zu vermeiden.

Die Einnahme weiterer gerinnungsbeeinflussender Wirkstoffe (ASS, Clopidogrel) wurde gesondert ausgewertet.

Darüber hinaus wurde die zum Einhalten des Ziel-INR vom einzelnen Patienten benötigte mittlere Wochendosis an Phenprocoumon ermittelt.

Die Prüfung auf Normalverteilung der mittleren Wochendosis im Patientenkollektiv ergab eine schiefe, unsymmetrische Verteilung, so dass Median, 25%-, 75%-Perzentile, Minimum und Maximum angegeben wurden.

3.3.4 Qualitätskennzahlen

Ermittelt wurden 2 verschiedene Qualitätskennzahlen, die prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im INR-Zielbereich und die Zeit im INR-Zielbereich = Time-in-Therapeutic-Range (TTR [%]). Der INR-Zielbereich war jeweils der patientenindividuelle INR-Zielbereich (INR-ZSB 2,0-2,5; 2,0-3,0; 2,5-3,5; 2,5-3,5). Es wurde ein erweiterter Zielbereich (INR-ZSB +/- 0,2) festgelegt. Als zusätzliche Qualitätsparameter wurden die Dauer der NMH-Therapie, die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen des Zielbereichs und der durchschnittliche Abstand zwischen zwei INR-Kontrollterminen ermittelt.

3.3.4.1 Prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich

Bestimmt wird der Prozentsatz der gemessenen INR-Werte, der innerhalb des individuell festgelegten Zielbereiches liegt. Die Berechnung erfolgte durch zuvor festgelegte Formeln in Microsoft Excel, die zum einen den individuellen Zielbereich des Patienten (INR-ZSB 2,0-2,5; 2,0-3,0; 2,5-3,5; 2,5-3,5) und zum anderen die Einstellungsphase berücksichtigten. Die Berechnungen wurden analog für den erweiterten Zielbereich (+/- 0,2) durchgeführt [67].

Tabelle 3.3.4-1 Beispiel zur Ermittlung des Einhaltens des therapeutischen Zielbereichs

A	B	C	D
Datum	INR-Wert	Im ZSB*? (1=ja, 0=nein)	Im erweiterten ZSB? (1=ja, 0=nein)
10.08.2009	2	1	1
17.08.2009	2,3	1	1
24.08.2009	3,1	0	1

* ZSB hier 2-3, sonst patientenindividuell (2,0-2,5; 2,0-3,0; 2,5-3,5; 2,5-3,5)

Formel 3.3.4.1-1 Prüfung auf Einhalten des individuellen Zielbereichs (hier INR-ZSB 2-3, INR-Wert eingetragen in Spalte „B2“), Spalte „C“

```
=WENN(UND(B2>1,9;B2<3,1);"1";0)
```

Für jeden Patienten wurde durch Division der Werte innerhalb des Zielbereiches durch die Gesamtzahl der Messungen der individuelle Prozentsatz der gemessenen INR-Werte innerhalb des Zielbereiches bestimmt.

Da die Werte nicht normalverteilt waren, wurden Median, 25%-, 75%-Perzentile, Minimum und Maximum angegeben.

Zusätzlich wurde durch Addition aller innerhalb des Beobachtungszeitraumes im Zielbereich liegenden INR-Werte und anschließende Division durch die Gesamtzahl aller eingeschlossenen Messungen der Gesamtprozentsatz der im Zielbereich liegenden INR-Werte berechnet.

3.3.4.2 Time in Therapeutic Range (TTR)

Diese Qualitätskennzahl der Betreuungsqualität in der VKA-Therapie - auch unter der "Rosendaal-Methode" [35] bekannt, wird durch lineare Extrapolation berechnet. Ihr liegt die Annahme zu Grunde, dass sich der INR-Wert zwischen zwei Messungen vom ersten zum zweiten Wert gleichmäßig (linear) ändert.

Auch diese Berechnung erfolgte in Microsoft Excel. Hier musste zunächst in einem Zwischenschritt die Differenz zwischen INR-Wert zum Zeitpunkt 1 und INR-Wert zum Zeitpunkt 2 berechnet werden.

Anschließend wurde der Anteil der Differenz zwischen beiden Werten, der innerhalb des therapeutischen Zielbereichs lag, ermittelt. Ist beispielsweise der erste Wert 2,3 und der zweite 3,1 (Differenz = 0,8) so sind bei einem INR-Zielbereich von 2,0-3,0 davon 0,7 „INR-Punkte“ innerhalb des therapeutischen Bereichs. Dies entspricht 87,5% der Differenz und es wird nun davon ausgegangen, dass der INR-Wert zu 87,5% der Zeit zwischen den beiden Messungen innerhalb des therapeutischen Bereichs lag. Diese Berechnung des prozentualen Anteils erfolgte in einer weiteren Spalte. Im nächsten Schritt wurde die Zahl der Tage im therapeutischen Bereich ermittelt, indem der zeitliche Abstand zwischen Messung 1 und Messung zwei mit der Prozentzahl multipliziert wurde.

Die Summe aller Tage im therapeutischen Bereich dividiert durch die Gesamtzahl an Tagen innerhalb des Beobachtungszeitraums ergibt die individuelle TTR für diesen Patienten.

Die verwendete Tabelle sowie die ihr zu Grunde liegenden Formeln sind im Folgenden wiedergegeben (Tabelle 3.3.4-2, Formel 3.3.4.2-2 bis Formel 3.3.4.2-4). Die Werte waren nicht normalverteilt, es wurden Median, 25%-, 75%-Perzentile, Minimum und Maximum angegeben.

Tabelle 3.3.4-2 Beispiel zur Ermittlung der TTR, INR-ZSB hier 2-3

	A	B	C	D	E	F	G
1	Datum	INR-Wert	Abstand zwischen den Messungen	Differenz zwischen den INR-Werten	Anteil der Differenz im Zielbereich	Anteil im Zielbereich/ Gesamtdifferenz	Tage im Zielbereich
2	10.08.2009	2	x	x	x	x	x
3	17.08.2009	2,3	7	0,30	0,3	1,00	7,00
4	24.08.2009	3,1	7	0,80	0,7	0,88	6,13

Formel 3.3.4.2-1 Differenz zwischen den INR-Werten, Spalte „D“ (hier Ziel-INR 2-3, INR-Wert eingetragen in Spalte „B“, Wert 1 in Zeile 2, Wert 2 in Zeile 3)

$$D3=ABS(B3-B2)$$

Formel 3.3.4.2-2 Anteil der Differenz im Zielbereich, Spalte „E“ (hier Ziel-INR 2-3, INR-Wert eingetragen in Spalte „B“, Wert 1 in Zeile 2, Wert 2 in Zeile 3) Spalte „E“

$$E3=WENN(UND(B2<2;2<=B3;B3<=3);B3-2;WENN(UND(2<=B2;B2<=3;2<=B3;B3<=3);B3-B2;WENN(UND(2<=B2;B2<=3;B3>=3);3-B2;WENN(UND(B2<2;B3>3);1;WENN(UND(B2>=2;B3<2);B2-2;WENN(UND(B2>3;B3<3);3-B3;0))))))$$

Formel 3.3.4.2-3 Anteil im Zielbereich/Gesamtdifferenz, Spalte „F“

$$F3=ABS(E3/D3)$$

Formel 3.3.4.2-4 Tage im Zielbereich, Spalte „G“

$$G3=F3*C3$$

3.3.4.3 Vergleich der Qualitätskennzahlen (TTR und prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich)

Die Qualitätskennzahlen wurden mit mehreren Methoden verglichen.

Zunächst wurden die erhaltenen Ergebnisse der TTR [%] und der prozentualen Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich gegenübergestellt, indem Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung berechnet wurden. Analog wurde unter Einbeziehung der prozentualen Häufigkeit der INR-Werte im erweiterten Zielbereich verfahren.

Die jeweiligen Qualitätskennzahlen, ermittelt für das Gesamtkollektiv und für den individuellen Patienten, wurden verglichen.

Auch die Differenz zwischen TTR [%] und der prozentualen Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich wurde bei jedem Patienten berechnet. Hier wurden der Median, 25%-, 75%-Perzentile, Minimum und Maximum angegeben.

Zur Prüfung auf lineare Korrelation zwischen beiden Werten wurden diese graphisch gegeneinander aufgetragen.

3.3.5 Dauer der NMH-Therapie, Zeit bis zum Erreichen des Zielbereichs und Messintervalle

Bei jedem Patienten wurde die Dauer der NMH-Therapie (falls durchgeführt) und die Zeit bis zum Erreichen des ersten INR-Werts innerhalb des individuellen INR-Zielbereichs (INR-ZSB 2,0-2,5; 2,0-3,0; 2,5-3,0; 2,5-3,5) dokumentiert. Startdatum war jeweils der Tag der ersten VKA-Einnahme, Enddatum der Tag der letzten NMH-Gabe bzw. der Tag des Kontrolltermins, an dem das Absetzen des NMH dokumentiert wurde. Der durchschnittliche Abstand zwischen zwei Kontrollterminen wurde für jeden Patienten individuell berechnet.

Die erhaltenen Ergebnisse waren nicht normalverteilt, deshalb wurden der Median, 25%-, 75%-Perzentile, Minimum und Maximum berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Entwicklung einer handlungsorientierten Interaktionsdatenbank für die Phenprocoumon-Therapie

4.1.1 Struktur, Umfang und Inhalte der Interaktionstabellen

Die Interaktionstabelle Version 1 enthielt insgesamt 375 verschiedene Wirkstoffe mit potentiell Interaktionsrisiko mit Phenprocoumon. Die Interaktionstabelle stellt den Anhang 1 dar.

Die Zahl der aus den verschiedenen Datenbanken aufgenommenen Wirkstoffe variierte stark. Die Fachinformation enthielt 250 (66,7%) der insgesamt 375 potentiellen Interaktionspartner, zusammengefasst zu 29 Gruppen, ergänzt durch 22 namentlich aufgeführte Wirkstoffe. Im Holbrook-Review zu Interaktionen mit Warfarin werden 117 (31 %) der Interaktionspartner namentlich genannt. Die Nennungen der niederländischen Interaktionsinformation und DrugDex lagen mit 142 (38%) bzw. 122 (33%) potentiellen Interaktionspartnern im Mittelfeld. Die Zahl der potentiell interagierenden Wirkstoffe, die in der ABDA-Datenbank geführt wurden, hatte sich von Version 1 (bis April 2009) zu Version 2 (ab Mai 2009) von 231 (62%) auf 241 (64%) erhöht. Auch dort waren die potentiellen Interaktionspartner wie in der Fachinformation größtenteils in Gruppen aufgeführt.

Im Mittel fanden sich in den verwendeten Quellen 184 Wirkstoffe als potentielle Interaktionspartner. Nur 30 (8%) der Wirkstoffe werden in allen Quellen genannt.

Tabelle 4.1.1-1 nennt die absoluten und relativen Häufigkeiten der Nennungen an potentiellen Interaktionspartnern in den einzelnen Quellen.

Tabelle 4.1.1-1 Absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten von potentiellen Interaktionspartnern (pot. IA) in den Informationsquellen

Bezeichnung der Informationsquelle	Absolute Häufigkeit der genannten pot. IA [n]	Relative Häufigkeit der genannten pot. IA [%]
DrugDex	122	32,5
ABDA-Datenbank bis 30.04.2009	231	61,6
ABDA-Datenbank ab 01.05.2009	241	64,3
Fachinformation	250	66,7
www.fnt.nl	142	37,9
Holbrook-Review	117	31,2
Gesamtzahl genannter Arzneistoffe	375	100

Klassifizierung der Wirkstoffe

Die Zuordnung zu den Schweregraden variierte stark in Abhängigkeit von der betrachteten Quelle. Aufgrund der unterschiedlichen Anzahl an Schweregradstufen in den einzelnen Informationsquellen wurden lediglich die Häufigkeit der Nennungen für den höchsten und den niedrigsten Schweregrad verglichen.

Während bei DrugDex 36% der gelisteten potentiellen Interaktionen mit „major“ dem höchsten Schweregrad zugeordnet waren, fanden sich auf der niederländischen Interaktionsliste lediglich 2% der Wirkstoffe in der Kategorie mit dem höchsten Schweregrad („kontraindiziert“) wieder. Die ABDA-Datenbank lag mit 3 (bis 30.04.2009) bzw. 2,9 (gültige Version) Prozent „schwerwiegenden“ beziehungsweise „kontraindizierten“ Interaktionen etwa auf dem gleichen Niveau.

Umgekehrt verhält es sich mit der Zuordnung zu dem niedrigsten Schweregrad von potentiellen Interaktionen. Hier waren bei DrugDex lediglich rund 3% der klassifizierten Interaktionspartner eingeordnet, wohingegen in der niederländischen Interaktionsliste 45% der potentiellen Interaktionen als „mäßige oder noch unklare Interaktion“ eingestuft waren.

Lagen die Häufigkeiten in den beiden unterschiedlichen Versionen der ABDA-Datenbank beim höchsten Schweregrad noch nahe beieinander, so zeigten sich deutliche Differenzen beim niedrigsten Schweregrad. Während in der bis zum 20.04.2009 gültigen Version noch 9% der potentiellen Interaktionen als „unbedeutend“ eingestuft wurden, wurden in der seitdem geltenden Fassung keine der Interaktionen mit „in der Regel keine Maßnahmen erforderlich“ eingeordnet. Auf den zweitniedrigsten Schweregrad „vorsichtshalber überwachen“ entfielen dagegen 37% der Nennungen.

In dem Holbrook-Review waren mit jeweils rund 14% der höchste („major“) und niedrigste („nonclinical“) Schweregrad gleichmäßig verteilt.

Tabelle 4.1.1-2 Absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten der unterschiedlichen Klassifizierungen der potentiellen Interaktionspartner in den einzelnen Informationsquellen

Bezeichnung der Quelle („Bezeichnung Schweregrad“; N)	Zahl der Arzneistoffe [n]	Relativer Anteil an Gesamtnennungen [%]
<i>Höchster Schweregrad</i>		
DrugDex („major“; N=122)	44	36
ABDA-Datenbank bis 30.04.2009 („schwerwiegend“; N=231)	7	3
ABDA-Datenbank ab 01.05.2009 („kontraindiziert“; N=241)	7	2,9
www.fnt.nl („kontraindiziert“; N=142)	3	2,1
Holbrook-Review („major“; N=117)	16	14
<i>Niedrigster Schweregrad</i>		
DrugDex („minor“; N=122)	3	2,5
ABDA-Datenbank bis 30.04.2009 („unbedeutend“; N=231)	20	8,7
ABDA-Datenbank ab 01.05.2009 („in der Regel keine Maßnahmen erforderlich“; N=241)	0	0
www.fnt.nl („Mäßige oder noch unklare Interaktion“; N=142)	64	45
Holbrook-Review („nonclinical“; N=117)	16	14

Von den 375 potentiellen Interaktionspartnern waren 335 (89%) rezeptpflichtig und 30 (8%) apothekenpflichtig. Bei den restlichen 10 Interaktionspartnern handelte es sich um Nahrungs-(ergänzungs)mittel.

Klassifizierung der potentiellen Interaktionspartner nach Art der Interaktion

Dem überwiegenden Anteil der potentiellen Interaktionen (303, 81%) wurde in den verwendeten Informationsquellen eine Verstärkung der antikoagulatorischen Wirkung des Phenprocoumons und somit ein erhöhtes Blutungsrisiko, mit oder ohne Erhöhung des INR-Wertes, zugesprochen. Die Zahl der Wirkstoffe, die bei gleichzeitiger Einnahme die antikoagulatorische Wirkung des Phenprocoumons abschwächen können, war deutlich geringer. Dieser Gruppe waren lediglich 36 (10%) der potentiellen Interaktionspartner zugeordnet. Bei 9% der Wirkstoffe differierten die Angaben je nach Quelle. Für den gleichen Wirkstoff waren wirkungsabschwächende und wirkungsverstärkende Effekte beschrieben. Interaktionspartner wie Ethanol können in Abhängigkeit von der Art des Gebrauchs (zum Beispiel akut oder chronisch) beide Eigenschaften besitzen.

Nur bei einem einzigen Wirkstoff, es handelt sich hierbei um das Nahrungsergänzungsmittel Coenzym Q 10, fanden sich keine Angaben zur Auswirkung der Interaktion.

Der Anteil an pharmakodynamischen (44%) und pharmakokinetischen (37%) Interaktionen war annähernd gleich.

Tabelle 4.1.1-3 Absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten des Auftretens der unterschiedlichen Interaktionswirkungen und -typen

Wirkung/Art der Interaktion	Absolute Häufigkeit des Auftretens [n]	Relative Häufigkeit des Auftretens [%]
<i>Wirkung der Interaktion</i>		
Wirkverstärkung (potentiation)	303	81
Wirkungsabschwächung (inhibition)	36	9,6
Wirkverstärkung (potentiation) und /oder Wirkungsabschwächung (inhibition) angegeben	35	9,3
Keine Informationen	1	0,3
<i>Typ der Interaktion</i>		
pharmakokinetisch	138	37
pharmakodynamisch	166	44
pharmakokinetisch und/oder pharmakodynamisch angegeben	15	4
Keine Angaben	56	15

4.1.2 Ergebnisse der Expertenbeurteilungen

4.1.2.1 Allgemein und wirkstoffgruppenbezogen

Bis zur Fertigstellung der Interaktionstabelle wurden 7 Konsensusgespräche durchgeführt. Die Treffen dienten der konsensualen Einstufung nach Schweregraden und klinischer Relevanz sowie der Benennung der erforderlichen Aktionen. In einem zusätzlichen Treffen wurde die bis dahin fertig gestellte endgültige Version der Interaktionsdatenbank besprochen.

Wie oben erläutert, variierten die Angaben hinsichtlich der Schweregrade stark und auch die Zahl der angegebenen potentiellen Interaktionspartner unterschied sich von Quelle zu

Quelle. So waren einige Arzneistoffe bei einer Datenbank mit dem höchsten Schweregrad eingeordnet, wohingegen in anderen die Nennung komplett fehlte. Die Uneinheitlichkeit der Daten bei den ausgewählten Informationsquellen fiel bereits bei der ersten Durchsicht der Interaktionstabelle Version 1 auf. Die Konsensusfindung wurde dadurch sehr erschwert.

Bei 30 potentiellen Interaktionspartnern (8%) wurde beschlossen, weitere Literaturrecherchen durchzuführen. Diese waren Gyrasehemmer, selektive Serotonin Rezeptor Antagonisten (SSRI) und HIV-Therapeutika.

In der eigenen, geplanten Datenbank sollte die Zahl der Interaktionsmeldungen auf schwerwiegende und klinisch relevante Interaktionen beschränkt werden. Arzneistoffen, von denen ausschließlich topische Darreichungsformen zugelassen sind, wurde kein relevantes Interaktionspotential zugestanden, wenn keine bedeutende Resorption und systemische Wirkung zu erwarten war (Beispiel: Ketorolac Augentropfen). Potentiellen Interaktionen rein theoretischer Natur, wie Interaktionen mit Diuretika und einigen „CYP2C9/CYP3A4-Metaboliten“, wurde kein Schweregrad und keine klinische Relevanz zugeordnet.

Eine Übersicht über die gruppenbezogenen Einordnungen und Einschätzungen des Expertenteams findet sich in Tabelle 4.1.2-1.

Tabelle 4.1.2-1 Einschätzungen des Expertenteams zu einzelnen Wirkstoffgruppen (Wortlaut gemäß Protokoll)

Wirkstoffgruppe	Protokollnotiz
Antibiotika	Bei allen Antibiotika (außer bei topischen Präparaten) muss der Hinweis erfolgen, dass der Infekt selbst den INR beeinflussen kann.
Benzodiazepine	keine Relevanz, die Tatsache, dass es sich um CYP3A4-Substrate handelt, reicht nicht aus, um Interaktionen hervorzurufen.
Cephalosporine	Schweregrad der Interaktion „niedrig“ und klinische Relevanz „keine“. Gleichzeitige Antibiotikaeinnahme beinhaltet das Risiko von INR-Schwankungen, was oft auf den zugrunde liegenden Infekt zurückzuführen ist.
Chinin-Derivate	ohne Bedeutung in der klinischen Praxis, daher keine Relevanz.
Coxibe	Geringes Risiko für GI-Blutungen, keine Handlung erforderlich.
Digitalis-Herzglycoside	ohne Bedeutung
Diuretika	Niedrigster Schweregrad und keine klinische Relevanz. Es ist keine Handlung erforderlich. Die Angabe der Interaktion beruht wahrscheinlich auf der Gefahr der „Blutverdickung“ und ist sehr theoretisch.
Fibrate	Schweregrad und klin. Relevanz hoch, vor Therapiebeginn INR im unteren Zielbereich einstellen und dann engmaschig kontrollieren
Gestagene	Levonorgestrel und Progesteron sind als Gestagene schwächer thrombogen als Östrogene, werden im niedergelassenen Bereich oft als Alternative gewählt. Wenn möglich Absetzen.
Glucocorticoide	topisch und inhalativ keine Relevanz, da systemisch nicht verfügbar. bei system. Gabe Schweregrad und Relevanz niedrig, da kataboler Einfluss (aber eher vernachlässigbar, auch von Prof. Schinzel nicht beobachtet)
Gyrasemmer	unterscheiden sich im Metabolismus, weitere Literaturrecherche erforderlich
H1-Antagonisten	keine Relevanz, eher theoretisch

Wirkstoffgruppe	Protokollnotiz
HIV-Medikation	klin. Relevanz niedrig, da selten in Kombination eingesetzt, in Fachinformation nicht erwähnt, Schweregrad „hoch“ scheint nicht angemessen, weitere Literaturrecherche erforderlich
Impfstoffe	Keine Bedeutung
Makrolide	Führen im Allgemeinen zu Interaktionen (CYP), v.a. Erythromycin, dort existieren einige Berichte.
Morbus Crohn	zur Beurteilung hat Prof. Schinzel bis jetzt zu wenige Patienten mit dieser Erkrankung gesehen, Hauptproblem stellen aber eher die Darmblutungen dar, sowie die Veränderung der Resorption, auch wenn durch die gegebenen Medikamente eine Besserung einsetzt
Niedermolekulare Heparine	An Situation angepasste erforderliche Aktivität zur Minimierung des Interaktionsrisikos
NSAR	Der Hinweis der ABDA-Datenbank zum Einsatz von Misoprostol zur Magenschleimhautprotektion scheint obsolet, da dieser Wirkstoff in Deutschland kaum noch Verwendung findet. Die Empfehlung zum Einsatz von Omeprazol hingegen ist insofern fraglich, als dass Omeprazol ein bekannter Interaktionspartner von Phenprocoumon ist. In diesem Fall sollte Pantoprazol vorgezogen werden. Unter www.fnt.nl findet sich der Hinweis, dass NSAR im Allgemeinen keinen Einfluss auf den INR haben. Dies ist zwar richtig, jedoch hemmen NSAR zum Teil die Plättchenaggregation und haben somit durchaus einen Einfluss auf die Gerinnung. Daraus ableiten lässt sich lediglich, dass vermehrte INR-Kontrollen keine zusätzliche Therapiesicherheit mit sich bringen und sich erübrigen. Die NASR erhalten alle den Schweregrad niedrig –mittel, (top. Präparate niedrig), die klinische Relevanz in Abhängigkeit von der Verordnungshäufigkeit niedrig-mittel. Bei den Patienten ist auf Blutungszeichen zu achten und die Patienten sind diesbezüglich aufzuklären.
Östrogenpräparate	Lt. Prof. Schinzel bei INR-Einstellung bis jetzt keine Probleme aufgetreten, deshalb keine Bedeutung, aber diese Präparate werden in der Regel abgesetzt, das bei bestehendem thromboembolischen Risiko negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis, deshalb Schweregrad sehr hoch, kontraindiziert, Alternative zur Verhütung: Gestagene

Wirkstoffgruppe	Protokollnotiz
PPI	Omeprazol wird höher eingestuft als die übrigen, Rabeprazol oder Pantoprazol bevorzugt einsetzen
Sartane	unterscheiden sich nicht, bei allen Schweregrad und Relevanz niedrig, keine Maßnahmen erforderlich.
Schilddrüsenhormone	lt. Prof. Schinzel IA schon allein durch die hohe PEB, zudem Einfluss auf Synthese/Abbau von Gerinnungsfaktoren, enge Überwachung ist nötig, wenn die Hormone während der Therapie an- oder abgesetzt werden, bei konstanter Einstellung kein Problem, sehr hohe Relevanz, da von vielen Patienten eingenommen
SSRI	Verhindern die Thrombozytenaggregation über Serotoninrezeptoren der Blutplättchen. Vermehrte INR-Kontrollen erhöhen nicht die Sicherheit, besser PFA 100 testen (induzierte Thrombozytenaggregation). Schweregrad schwer zu beurteilen, lt. DrugDex „major“, ABDA-Datenbank „geringfügig“. Bei allen Patienten auf Blutungszeichen achten. Zunächst Literaturrecherche, ob Angaben zur Dauer der Plättchenaggregationshemmung bekannt sind. Vergleich der Halbwertszeiten.
Statine	Schweregrad und klin. Relevanz niedrig, keine zusätzlichen Kontrollen erforderlich
Sulfonylharnstoffe	unterscheiden sich nicht, bei allen Schweregrad und Relevanz niedrig, keine Maßnahmen erforderlich.
Thyreostatika	Schwergrad und Maßnahmen wie bei Schilddrüsenhormonen, Relevanz nach Häufigkeit des Einsatzes abgestuft.
Tricycl. Antidepressiva	unterscheiden sich nicht, bei allen Schweregrad und Relevanz niedrig, keine Maßnahmen erforderlich.
Zytostatika	haben oft Auswirkungen auf den Ernährungszustand des Patienten (nachlassender Appetit, Erbrechen), so dass auch im Rahmen einer Chemotherapie grundsätzlich mit einer Veränderung des INR-Wertes gerechnet werden muss. Immer NMH als Alternative, wenn Monitoring ohne Erfolg. Tumorpatienten haben hohes Thromboserisiko deshalb alle Zytostatika mit Relevanz hoch/sehr hoch eingestuft

4.1.2.2 Klassifizierung der potentiellen Interaktionspartner

Nach der ersten Runde der Fachgespräche waren über 90% der potentiellen Interaktionspartner nach Schweregrad und klinischer Relevanz eingeordnet. Die folgenden Tabellen und Graphiken geben eine Übersicht über die Verteilung der klassifizierten potentiellen Interaktionspartner in den verschiedenen Klassifikationssystemen.

Bei den verbleibenden potentiellen Interaktionspartnern war eine weitergehende Literaturrecherche erforderlich.

Bei insgesamt 160 (46%) der potentiellen Interaktionspartner entschied sich das Expertenteam für die Einstufung in Klasse „keine klinische Relevanz“. In die Kategorie „Niedrige klinische Relevanz“ wurden weitere 90 (26%) der Interaktionspartner eingeordnet. Somit wurden lediglich 55 (19%) der potentiellen Interaktionspartner in die Gruppen mit einer klinischen Relevanz der Stufen „hoch“ und „sehr hoch“.

In Tabelle 3.2.1-3 sind die Wirkstoffe aufgelistet, die als potentielle Interaktionspartner mit den Schweregraden „hoch“ und „sehr hoch“ eingeordnet wurden.

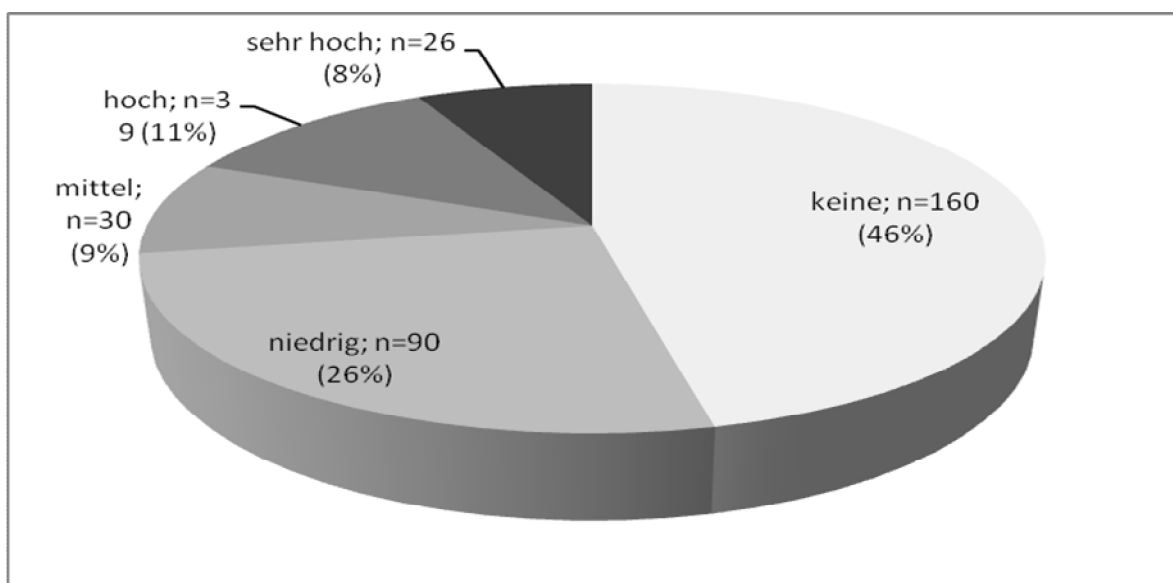


Abbildung 4.1.2-1 Absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten der potentiellen Interaktionspartner eingeordnet nach der klin. Relevanz.

Tabelle 4.1.2-2 Absolute (n) und relative (%) Häufigkeit der Einstufung nach Schweregraden und erforderlicher Handlung

Schweregrad und erforderliche Aktion	Zahl der potentiellen Interaktionspartner [n]	Relativer Anteil an Gesamtzahl [%]
Keine Interaktion, keine Handlung erforderlich	132	38,3
Niedrig, keine Handlung erforderlich	57	16,5
Niedrig, Handlung erforderlich	28	8,1
Niedrig-mittel, Handlung erforderlich	23	6,7
Mittel, Handlung erforderlich	18	5,2
Hoch, Handlung erforderlich	56	16,2
Hoch, kontraindiziert	4	1,2
Sehr hoch, Handlung erforderlich	11	3,2
Sehr hoch, kontraindiziert	16	4,6
Gesamtzahl klassifizierter Arzneistoffe	345	100

Bei fast der Hälfte der potentiellen Interaktionspartner (insgesamt 187) waren laut Expertenbeurteilung keine Handlungen zur Minimierung des Interaktionsrisikos erforderlich. Dahingegen wurden insgesamt 20 (6%) der Interaktionspartner als „kontraindiziert“ angesehen, das heißt das Expertenteam kam zu dem Schluss, dass der Einsatz unter allen Umständen zu vermeiden sei. Bei den restlichen 138 (40%) potentiellen Interaktionspartnern sollen die vorgeschlagenen Handlungen zur Verbesserung der Therapiesicherheit beitragen. Mit der Einteilung „niedrig-mittel“ wurde bei der Festlegung der Schweregrade eine Zwischenstufe geschaffen.

4.1.2.3 Empfohlene Handlungen

Die erforderlichen Maßnahmen („Handlungen“) zur Reduktion des Interaktionsrisikos und damit das klinische Management der Interaktion wurden unter Berücksichtigung des festgelegten Schweregrades und der langjährigen klinischen Erfahrung des teilnehmenden Facharztes festgelegt. Sie wurden entweder für eine ganze Arzneistoffgruppe oder für die einzelnen Wirkstoffe formuliert. Die Angabe der erforderlichen Handlungen erfolgte so

genau und praxisnah wie möglich. Hierbei wurde zunächst nicht zwischen verschiedenen zeitlichen Zusammenhängen der Therapie mit dem potentiellen Interaktionspartner und der Phenprocoumon-Therapie hergestellt. Das Expertenteam setzte eine bestehende Phenprocoumon-Therapie voraus. Insgesamt wurden 49 verschiedene Handlungen definiert, die jeweils einem oder mehreren Wirkstoffen zuzuordnen sind. Diese finden sich in Tabelle 4.1.2-3.

Tabelle 4.1.2-3 Übersicht über alle vom Expertenteam vorgeschlagenen Handlungen in alphabetischer Reihenfolge mit jeweils einem Beispiel

Vorgeschlagene Handlung	Potentieller Interaktionspartner (Beispiel)
Abciximab nur im Notfall einsetzen (Katheterisierung), Nutzen-Risiko-Abwägung, Phenprocoumon-Pause, außer VHF/Klappe, dann Einsatz NMH, engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter	Abciximab
Absetzen, wenn möglich	Levonorgestrel
Als Alternative immer besser Rabeprazol/Pantoprazol, um das Interaktionsrisiko zu vermeiden	Esomeprazol
Als Analgetikum kontraindiziert, Pat aufklären!	Acetylsalicylsäure
Auf Blutungszeichen achten	Citalopram
Auf Blutungszeichen achten, Blutplättchen kontrollieren	Dexibuprofen
Auf Thrombozytenzahlen achten	Sunitinib
Bei Umstellung: Tabletten 1:1 umsetzen, d.h. 3 mg Phenprocoumon entsprechen 5 mg Warfarin, engmaschige Kontrollen durchführen	Warfarin
Enge Überwachung ist nötig, wenn die Hormone während der Therapie an- oder abgesetzt werden, bei konstanter Einstellung kein Problem	Levothyroxin
Enge Überwachung ist nötig, wenn die Thyreostatika während der Therapie an- oder abgesetzt werden, bei konstanter Einstellung kein Problem	Carbimazol
Engmaschig monitoren, evtl. Dosis um 30% erhöhen, auf alle Fälle bei Phenprocoumon-Neueinstellung von Phenobarbital-Pat. berücksichtigen, dass hohe Dosen erforderlich	Phenobarbital
Engmaschig monitoren, evtl. Dosis um 30% erhöhen, auf alle Fälle bei Phenprocoumon-Neueinstellung von Primidon-Pat. berücksichtigen, dass hohe Dosen erforderlich	Primidon
Engmaschig monitoren, evtl. Dosis um 30% erhöhen, auf alle Fälle bei Phenprocoumon-Neueinstellung von Thiopental-Pat. berücksichtigen, dass hohe Dosen erforderlich	Thiopental

Vorgeschlagene Handlung	Potentieller Interaktionspartner (Beispiel)
Engmaschige INR-Kontrollen	Prasteron
Engmaschige INR-Kontrollen, immer einen möglichst gleich großen Einnahmeabstand einhalten, nie beide gleichzeitig einnehmen	Colestyramin
Engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter (2 x tgl.)	Danaparoid
Engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter (2 x tgl.), ggf. Antagonisierung mit PPSB	Drotrecogin alfa
Eptifibatid nur im Notfall einsetzen, Nutzen-Risiko-Abwägung, Phenprocoumon-Pause, außer VHF/Klappe, dann Einsatz NMH, engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter	Eptifibatide
Immer NMH als Alternative, wenn Monitoring ohne Erfolg	5-Fluorouracil
Immer NMH als Alternative, wenn Monitoring ohne Erfolg, cave Neutropenie	Carboplatin
INR für mind 3 Wochen nach An- und Absetzen kontrollieren	Amiodaron
INR ist während gleichzeitiger Gabe im unteren Zielbereich einzustellen	Cilostazol
INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	Amikacin
INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben, bei topischer Anwendung keine Maßnahmen erforderlich	Gentamicin
INR-Ziel 2,0-2,5, Kontrollen im 14-tägigen Abstand anstreben	Clopidogrel
Keine	Metamizol
Kontraindiziert	Cumarin-haltige Arzneipflanzen
Kontraindiziert, Alternative zur Verhütung Gestagenpräparate	Estradiol
Kontraindiziert, auf Therapiealternativen ausweichen: lokal oral ersetzen durch Nystatin oder Ampho B, Tabletten durch Ampho B oral ersetzen, vaginal Clotrimazol einsetzen	Miconazol
Kontraindiziert, geeignete Alternativen wählen (z.B. Quellmittel)	Stimulierende Laxanzien (Anthrachinonderivate)
Kontraindiziert, geeignete Alternativen wählen (Z-Schlafmittel)	Chloralhydrat
Kontraindiziert, nur bei vitaler Bedrohung, wie fulminante Lungenembolie, einsetzen	Alteplase, rekombinat
Kontraindiziert, Patienten aufklären	Vit. K-haltige Präparate
Kontraindiziert, wenn nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung	Johanniskraut
Monitoren	Sitagliptin
Monitoren, da bis jetzt fehlende Daten	Bupropion
Monitoren, INR-Abweichungen können auch Infekt-bedingt sein!	Amoxi-Clav

Vorgeschlagene Handlung	Potentieller Interaktionspartner (Beispiel)
Nicht einnehmen!	Orlistat
Nicht einsetzen, sondern auf Alternative Dihydrocodein ausweichen	Noscapin
Patienten über Vitamin K Gehalt und verbundenes Risiko aufklären	Avocado
Strengste Nutzen-Risiko-Abwägung, wenn eingesetzt, engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter	Argatroban
Tirofiban nur im Notfall einsetzen, Nutzen-Risiko-Abwägung, Phenprocoumon-Pause, außer VHF/Klappe, dann Einsatz NMH, engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter	Tirofiban
Vor Therapiebeginn INR im unteren Zielbereich einstellen und dann engmaschig kontrollieren	Bezafibrat
Vorsicht bei der Anwendung von Abführmitteln zum Management einer Vincristin-induzierten Obstipation	Vincristin
Wenn irgend möglich vermeiden (Alternative Kombi von Prasugrel mit NMH) INR-Ziel 2,0-2,5, Kontrollen im 14-tägigen Abstand anstreben	Prasugrel
Zur Sicherheit häufigere INR-Kontrollen bei An-/Absetzen und Dosisänderung	Allopurinol
? Noch nicht festgelegt	Darunavir

4.1.3 Weitergehende Literaturrecherche

Zu den Gyrasehemmern, den HIV-Therapeutika und den SSRI wurde eine weiterführende Literaturrecherche durchgeführt, die in erster Linie die pharmakokinetischen Parameter betraf. Mit den Ergebnissen sollte ein Abschätzen des Interaktionsrisikos der einzelnen Vertreter innerhalb der Wirkstoffgruppe ermöglicht werden. Bei unterschiedlich ausgeprägten Interaktionsrisiken kann der Wirkstoff mit dem niedrigsten Interaktionsrisiko ausgewählt und eine dahingehende Handlung vorgeschlagen werden.

Als Grundlage dienten die Angaben der ABDA-Datenbank, waren hier keine ausreichenden Informationen zu finden, wurde zunächst DrugDex und für den Einfluss auf die CYP-Enzyme die unter www.genemedrx.com zusammengefassten Hinweise ausgewertet. Vorhandene Originalliteratur wurde ebenfalls berücksichtigt.

Gyrasehemmer

Wie Tabelle 4.1.3-1 zeigt, werden Gyrasehemmer nur zu einem geringen Anteil metabolisiert. Der größte Teil wird unverändert renal ausgeschieden, was auch die gute Wirkung der meisten Gyrasehemmer bei Harnwegsinfekten erklärt. Es ist zu erwarten, dass der Einfluss eines Antibiotikums auf die Darmflora mit dem über die Faeces ausgeschiedenen Anteil steigt. Aus der Schädigung der Darmflora resultieren Störungen des enterohepatischen Kreislaufs, die zum einen die Vitamin-K-Resorption und zum anderen den Phenprocoumon-Spiegel beeinflussen können. Dies könnte besonders für Moxifloxacin mit 60%- Ausscheidung über die Faeces zutreffen. In der Literatur sind jedoch keine Interaktionen mit Phenprocoumon beschrieben. Ciprofloxacin wird mit 10-20% am intensivsten metabolisiert und mit Warfarin sind hämorrhagische Komplikationen beschrieben [68]. Dies gilt auch für Enoxacin, Norfloxacin und Ofloxacin. Da Phenprocoumon jedoch im Gegensatz zu Warfarin nicht über CYP1A2, sondern überwiegend über CYP3A4 und CYP2C9 metabolisiert wird, sind hier wesentlich weniger Interaktionen zu erwarten.

Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch eine vorliegende Infektion und deren Einfluss auf die Gerinnungsparameter bleibt unverändert bestehen.

Tabelle 4.1.3-1 Pharmakokinetische Parameter der Gyrasehemmer, zusammengestellt aus ABDA-Datenbank und angegebenen Quellen

Wirkstoff	Prozentsatz metabolisiert	Ausscheidung renal	Ausscheidung faeces	Sonstiges	Kommentar nach Jetter [69]
Ciprofloxacin	10 - 20 %	11,3 % einer Dosis als Metabolit im Harn, unverändert nach oraler Gabe 44,7 %, nach i.v. 61,5 %	7,5% einer Gesamtdosis als Metaboliten mit Faeces, unverändert nach oraler Gabe 25 %	CYP1A2-Inhibitor (ABDA, * **)	Interaktion mit Warfarin und hämorrhagische Komplikationen beschrieben
Enoxacin	15%	85%	15%	starker CYP1A2-Inhibitor* **	Interaktion mit Warfarin und hämorrhagischen Komplikationen beschrieben
Levofloxacin	< 5 %	> 85 %			
Moxifloxacin	kein oxidativer Metabolismus, nur Phase 2 Elimination	40%	60%	In klinischen Phase 1- und in In-vitro-Studien keine stoffwechselrelevanten pharmakokinetischen Interaktionen mit anderen Wirkstoffen infolge Phase-1-Biotransformation unter Beteiligung von Cytochrom P450-Enzymen beobachtet.	
Norfloxacin	6 verschiedene Metaboliten	> 70 %	30%	CYP1A2-Inhibitor* **	Interaktion mit Warfarin und hämorrhagischen Komplikationen beschrieben
Ofloxacin	2,5 - 5 %	80 - 90 %	4 - 8 % als Glucoronid nach 24 h	CYP1A2-Inhibitor**	Interaktion mit Warfarin und hämorrhagischen Komplikationen beschrieben
Pipemidsäure	< 10 %	58 - 88 % unverändert nach 24 h	20 - 36 %		

*<http://www.zct-berlin.de/interaktion/chinolone.html>,**www.genemedrx.com

SSRI

Den SSRI wird aufgrund der Verminderung der Serotoninspiegel in den Blutplättchen eine Hemmung der Plättchenaggregation zugeschrieben [70]. Die gleichzeitige Einnahme von SSRI kann das Risiko für Blutungskomplikationen erhöhen. Das Blutungsrisiko ist in Studien mit einer Odds Ratio von 1,38–3,6 beschrieben [71-74]. Überwiegend betroffen ist hierbei der Gastrointestinal-Trakt und in Komedikation mit NSAID und/oder VKA scheint das Risiko weiter zu steigen [75;76].

Im Gegensatz zur irreversiblen Aggregationshemmung durch ASS ist der SSRI-vermittelte Einfluss auf die Thrombozyten reversibel, das Ausmaß der Gerinnungshemmung korreliert mit dem aktuellen SSRI-Plasmaspiegel. Da dieser bei Wirkstoffen mit kürzeren Halbwertszeiten schneller abfällt, nimmt auch der Einfluss auf die Plättchenaggregation und damit das Blutungsrisiko schneller ab. Infolgedessen hätten Wirkstoffe mit kurzen Halbwertszeiten wie Duloxetin (8-17 h), Venlafaxin (5-11 h) und Trazodon (7,1 h) einen Vorteil gegenüber solchen mit langen Halbwertszeiten wie beispielsweise Fluoxetin (2-7 Tage, aktive Metaboliten bis 16 Tage). Darüber hinaus hat Fluoxetin mit 95% eine hohe Plasma-eiweißbindung und wird wie Phenprocoumon über CYP3A4 und CYP2C9 metabolisiert, was zum Anstieg des Phenprocoumon-Plasmaspiegels führen kann. Es verfügt über ein sehr hohes Interaktionspotential, die Anwendung sollte vermieden werden.

Bei Fluvoxamin und Sertralin ist die CYP3A4-Inhibition zu berücksichtigen. Zur Interaktion von Warfarin und Fluvoxamin existieren verschiedene Fallberichte. In zwei ähnlichen Fällen sind über 7 bzw. 14 Tage persistierende INR-Anstiege bei einer 79 und einer 80-jährigen Patientin aufgetreten [77;78]. Metaboliten mit langer Halbwertszeit werden als Ursache für die Persistenz vermutet. Sertralin soll nur in hohen Dosen zu einer relevanten Inhibition führen [79]. Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften der SSRI sollten in der Komedikation mit Phenprocoumon die Wirkstoffe Duloxetin, Trazodon, Citalopram und Venlafaxin bevorzugt werden. Citalopram, Escitalopram und Venlafaxin werden als schwache CYP-Inhibitoren mit geringem Interaktionspotential beschrieben. Allerdings scheint Venlafaxin ebenso wie Fluvoxamin in der Komedikation mit Acenocoumarol mit einem erhöhten Blutungsrisiko einherzugehen (Hazard ratio 2,19 bzw. 2,63) [80]. Die Komedikation von Warfarin und 60 bzw. 120 mg Duloxetin/Tag führte bei 30 gesunden Probanden zu keiner statistisch signifikanten oder klinisch relevanten pharmakodynamischen/pharmakokinetischen Interaktion [81]. Die klinische Auswirkung einer Interaktion von SSRI mit Phenprocoumon ist in der Literatur nicht beschrieben.

Tabelle 4.1.3-2 Pharmakokinetische Parameter der SSRI zusammengestellt aus der ABDA-Datenbank

Wirkstoff	Halbwertszeit	PEB	An Metabolismus beteiligte CYP-Enzyme	Sonstiges
Citalopram	36 h	< 80 %	CYP2C-Isoenzyme	
Duloxetin	8 - 17 h	96%	CYP2D6, CYP1A2	
Escitalopram	27 - 32 h, aktive Metaboliten 59 h	56%	CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6	
Fluoxetin	Fluoxetin 2 - 7 Tage im ss, Norfluoxetin 4-16 Tage	95%	überwiegend CYP2D6, auch CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C10	
Fluvoxamin	17 - 22 h im ss	70 - 80 %	CYP2D6	starke Inhibition: CYP1A2, mäßige Inhibition: CYP2C, CYP3A4 geringe Inhibition: CYP2D6.
Paroxetin	24 h im ss	95%	Oxidations und Methylierungsvorgänge	
Sertralin	26 h	98%	ausgeprägte hepat. Metabolisierung	
Trazodon*	7,1 h	89 - 95 %	CYP3A4, CYP2D6	
Venlafaxin	5 h, aktive Metaboliten 11 h	Venlafaxin 27%, O- Desmethylvenlafaxin: 30%	CYP2D6, gering CYP3A4	Schwache Inhibition: CYP2D6

*DrugDex; PEB= Plasmaeiweißbindung

Nukleosid-/Nukleotid-Analoga und HIV-Therapeutika

Die HIV-Therapeutika (Protease-Inhibitoren, nichtnucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) verursachen aufgrund ihres intensiven CYP-Metabolismus eine Vielzahl von Interaktionen. Besonders häufig ist CYP3A4 betroffen, so dass die meisten der Interaktionen auch in der Phenprocoumon-Therapie relevant sind. Darüber hinaus wird auch P-Glykoprotein gehemmt. Oft kommt ein inhibierender und/oder induzierender Einfluss auf die CYP-Enzyme hinzu. Art und Ausprägung der Interaktion können sich in Abhängigkeit vom Behandlungsstatus (initial oder chronisch) ändern. Der einzige Wirkstoff dieser Gruppe ohne pharmakokinetisches Interaktionsrisiko durch einen CYP-Metabolismus ist Ribavirin. Interaktionen können auf Grundlage der vorliegenden Daten nahezu ausgeschlossen werden. Es existiert lediglich ein Fallbericht zu Interaktionen mit Warfarin, der Mechanismus ist unklar [82].

Aufgrund der vorliegenden pharmakokinetischen Daten muss von einem hohen Interaktionsrisiko bei gleichzeitiger Einnahme von Phenprocoumon und einem der HIV-Therapeutika mit nur schwer abschätzbarer Intensität ausgegangen werden. Bei HIV-positiven Patienten unter antiretroviraler Therapie sollte deshalb eine besonders gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Phenprocoumon-Therapie stattfinden. Die Polymedikation in der Tripel-Therapie birgt ein kaum abschätzbare Interaktionsrisiko. Bei Bedarf sollte auf geeignete Alternativen, wie NMH, ausgewichen werden.

Tabelle 4.1.3-3 Metabolisierende, induzierte und inhibierte CYP-Enzyme der HIV- Therapeutika [83]

	CYP-Substrat von	CYP-Induktor von	CYP-Inhibitor von	Einfluss auf P-gp
Efavirenz	Hauptweg: 2B6, Nebenweg: 1A2, 3A4	3A4	in vitro ohne Bedeutung: 1A2, 2D6 stark: 2B6, 2C19, 3A4	- ; k.A. (*)
Nevirapin	2B6, 3A4	2B6, 3A4	schwach: 3A4, in vitro ohne Bedeutung: 1A2, 2D6	Schwache Induktion; k.A. (*)
Ribavirin (*)	-	-	-	k.A.
Atazanavir	3A4	3A4	k.A.	Substrat und Induktor
Darunavir (*)	3A4	k.A.	k.A.	k.A.
Fosamprenavir	Hauptweg: 3A4, Nebenweg: 2C9, 2D6	k.A.	k.A., geringe Inhibition von 3A4 (*)	- ; k.A. (*)
Indinavir	3A4	k.A., - (*)	sehr stark: 3A4, schwach: 2C9, 2D6	Substrat; k.A. (*)
Lopinavir	3A4	k.A.	schwach: 3A4 (akut)	Akut starker Inhibitor, chronisch schwacher Induktor; k.A. (*)
Nelfinavir	3A4, 2C19	3A4	stark: 3A4, 2B6 schwach: 2D6	- ; k.A. (*)
Ritonavir	Hauptweg: 3A4, 2D6 Nebenweg: 1A2, 2B6	schwach: 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 (chronisch)	sehr stark: 3A4, stark: 2B6, 2C9, 2D6, 2E1, schwach: 2C19 (initial)	Initial Inhibitor, chronisch Induktor; Substrat, initiale Inhibition (*)
Saquinavir	3A4	k.A.	stark: 3A4, schwach: 2C9, 2D6	Substrat und starke Inhibitor
Tipranavir(*)	3A4	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4	3A4	Substrat und Inhibitor

k.A.: keine Angaben; - : Kein Einfluss; (*) lt. ABDA-Datenbank

4.1.4 Algorithmus und Handlungsanweisungen der handlungsorientierten Interaktionsdatenbank

Die endgültige Version der Interaktionsdatenbank für Phenprocoumon enthält nur noch 374 Arzneistoffe (Rückruf Bufexamac 2010). Diese können zu 168 Gruppen mit identischen ATC-Gruppen, Schweregraden, klinischer Relevanz und erforderlichen Handlungen zusammengefasst werden. Bei den SSRI und den HIV-Therapeutika konnte keine Zuordnung zum Schweregrad der Interaktionen durchgeführt werden.

In der endgültigen Version der Interaktionsdatenbank wurden die vom Expertengremium festgelegten erforderlichen Handlungen zum klinischen Management der Interaktion weiter präzisiert. Sie wurden einem Szenario, das einen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Phenprocoumon und der des potentiellen Interaktionspartners herstellt, zugeordnet. Dabei wurden Typ (pharmakodynamisch/-kinetisch) und Auswirkung der Interaktion (Wirkungsverstärkung/-abschwächung) berücksichtigt.

Analog des niederländischen Vorbildes wurden für die vier unterschiedlichen Szenarien

- In Gebrauch: Phenprocoumon, Start: Interagierendes Arzneimittel
- In Gebrauch: Interagierendes Arzneimittel, Start: Phenprocoumon
- In Gebrauch: Interagierendes Arzneimittel, In Gebrauch: Phenprocoumon
- In Gebrauch: Phenprocoumon, Dosisänderung oder Absetzen interagierendes Arzneimittel

Handlungen zur Reduktion des Interaktionsrisikos vorgeschlagen.

Je nach Szenario können bei demselben Wirkstoff unterschiedliche Handlungen erforderlich sein.

Bei insgesamt 73 der 168 Gruppen (43%) sind keine Handlungen erforderlich. Am häufigsten sind in der Kategorie „In Gebrauch interagierendes Arzneimittel, Start Phenprocoumon“ keine Aktionen erforderlich, da die erforderliche Phenprocoumon-Dosis an die bestehende Medikation angepasst werden kann. Häufigere INR-Kontrollen werden hauptsächlich bei bestehender Phenprocoumon-Therapie und Start eines neuen zusätzlichen Arzneimittels gefordert (n=59, 35%). In der bestehenden Komedikation sind bei wenigen Interaktionspartnern häufigere INR-Kontrollen erforderlich (n=49, 29%). Diese Handlung ist häufig bei der gleichzeitigen Anwendung von Antibiotika nötig, da hier der Infekt selbst schon eine Auswirkung haben kann. In manchen Fällen sind engmaschige INR-Kontrollen alleine ausreichend, meist jedoch weitere Maßnahmen erforderlich.

Die gleichzeitige Einnahme mit Phenprocoumon ist bei 12 Gruppen (7%) kontraindiziert. Alternative Arzneimittel werden meistens bei dem Szenario „In Gebrauch: Phenprocoumon, Start: Interagierendes Arzneimittel“ vorgeschlagen, dies ist bei insgesamt 11 Gruppen (7%) der Fall. Auch das Ausweichen auf ein NMH anstelle von Phenprocoumon stellt eine Therapiealternative dar. Diese findet sich häufig bei dem Szenario „In Gebrauch interagierendes Arzneimittel, Start Phenprocoumon“. Bei diesem Szenario werden 19 Mal (11%) Alternativen vorgeschlagen. Bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneistoffen, die das Blutungsrisiko zusätzlich erhöhen, soll vermehrt auf die Anzeichen (innerer) Blutungen geachtet werden, die betrifft vor Allem die NSAR. Tabelle 4.1.4-1 liefert eine Übersicht über die Häufigkeit ausgewählter Handlungsanweisungen zum klinischen Management der potentiellen Interaktion bei den verschiedenen Interaktionsszenarien.

Abbildung 4.1.4-1 zeigt ein Ablaufschema, das die Ermittlung der erforderlichen Handlung bei der Überprüfung der Komedikation auf potentielle Interaktionspartner darstellt. Im ersten Schritt wird anhand der Datenbank geklärt, ob ein Interaktionspotential vorliegt oder nicht. Liegt kein Interaktionspotential vor, ist auch keine Handlung erforderlich. Handelt es sich jedoch um einen potentiellen Interaktionspartner, muss im nächsten Schritt der zeitliche Zusammenhang mit der Phenprocoumon-Therapie geklärt und das entsprechende Medikationsszenario gewählt werden. Daraus ergibt sich die empfohlene Handlung zum klinischen Management der Interaktion.

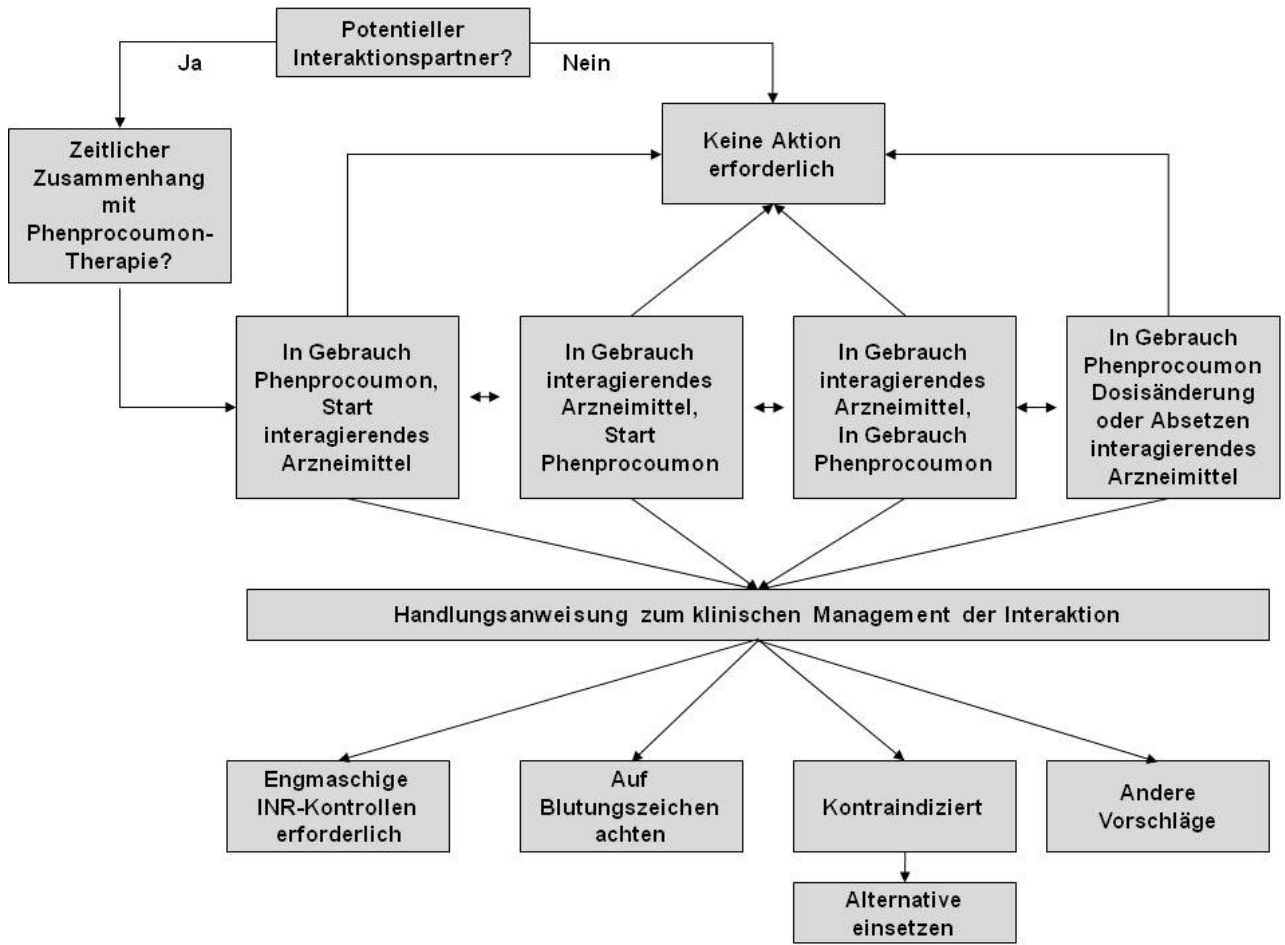


Abbildung 4.1.4-1 Algorithmus zum Vorgehen zur Ermittlung der erforderlichen Handlung bei Komedikation in der Phenprocoumon-Therapie

Tabelle 4.1.4-1 Zahl der Wirkstoffgruppen potentieller Interaktionen (n=168), die die angegebene Aktion bei dem jeweiligen Interaktionsszenario erforderlich machen

Interaktionsszenario	Keine Aktion erforderlich	Engmaschige INR-Kontrollen erforderlich*	Auf Blutungszeichen achten	Kontraindiziert	Vorschlagen eines alternativen Wirkstoffs
In Gebrauch Phenprocoumon, Start interagierendes Arzneimittel	73	59	6	12	11
In Gebrauch interagierendes Arzneimittel, Start Phenprocoumon	138	19	6	3	19
In Gebrauch interagierendes Arzneimittel, In Gebrauch Phenprocoumon	88	49	6	1	18
In Gebrauch Phenprocoumon, Dosisänderung oder Absetzen interagierendes Arzneimittel	75	62	4	4	8

*als alleinige Maßnahme oder in Verbindung mit weiteren Maßnahmen

4.2 Epidemiologische Untersuchung von Einflussfaktoren für die Häufigkeit von Dosisanpassungen bei der Phenprocoumon-Therapie

Von insgesamt 158 Patienten, die im Beobachtungszeitraum durch den Thrombosedienst Mainz betreut wurden, wurden 116 Patienten (73%) für die Auswertung rekrutiert. Von den übrigen Patienten wurden 2 aufgrund unstimmiger Datenlage (Angabe der Komedikation nicht vollständig) und weitere 37 wegen zu geringer Anzahl an INR-Messungen ausgeschlossen. Weitere drei Patienten mussten aufgrund von Alkoholabusus und psychischer Instabilität und daraus resultierender nachweislich fehlender Compliance ausgeschlossen werden. Von den verbleibenden 116 Patienten stimmten 37 Patienten (32%) der Blutentnahme zur Bestimmung der Leber- und Nierenfunktion zu. Von 46 weiteren Patienten lagen aus vorangegangenen Untersuchungen Informationen zur aktuellen Leber- und Nierenfunktion vor. Somit konnten die Daten zur Leber- und Nierenfunktion von insgesamt 83 (72%) Patienten ausgewertet werden.

4.2.1 Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs

Von den 116 Patienten waren 71 Patienten (61%) männlichen und 45 Patienten (39%) weiblichen Geschlechts.

Es bestimmten 13 Patienten (11%) ihre INR-Werte selbst (Selbstmesser) und 103 (89%) kamen als reguläre Patienten zur regelmäßigen INR-Kontrolle in den Thrombosedienst.

Im Mittel waren die Patienten 64 Jahre alt. Die Spanne reichte von 16 (Minimum) bis zu 95 (Maximum) Jahren. Die Standardabweichung betrug 16,8 Jahre. Die Hälfte der Patienten war zwischen 60 und 80 Jahren alt. Knapp 10 Prozent waren 85 Jahre alt oder älter. Nur ein Drittel der Patienten war jünger als 60 Jahre.

Mehr als zwei Drittel der Patienten litten an einer oder mehreren der ausgewählten Grunderkrankungen (vergeben waren Diabetes, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Hyperthyreoidismus, maligne Erkrankung). Bei keinem Patienten traten alle 5 Grunderkrankungen gleichzeitig auf.

Mit fast 70% aller Patienten war die Hypertonie die am häufigsten vorkommende Grunderkrankung. Unter Herzinsuffizienz litt ein Drittel der Patienten. Mit jeweils knapp über 10% traten die Komorbiditäten Diabetes, Schilddrüsenüberfunktion und maligne Erkrankungen wesentlich seltener auf.

Unter „sonstige Erkrankungen“ sind zahlreiche chronische Erkrankungen zusammengefasst, unter anderem Morbus Crohn, chronische Diarrhoen, Osteoporose, Adipositas, Asthma, psychische Labilität und Alkoholismus.

Bei insgesamt 83 der 116 Patienten (72%) lagen die erforderlichen Parameter zur Berechnung der Nierenfunktion vor. Bei einem Drittel dieser Patienten bestand keine Nierenfunktionsstörung. Ein weiteres Drittel litt an einer leicht eingeschränkten bis eingeschränkten Nierenfunktion. Nur zwei Patienten hatten eine stark eingeschränkte Nierenfunktion.

Angaben zur Leberfunktion in Form der Plasmaspiegel der Leber-Transaminasen ASAT und ALAT lagen bei insgesamt 83 Patienten (71%) vor. Hiervon hatten nach der gewählten Definition lediglich 7 (6%) eine gestörte Leberfunktion.

Für 90% der Patienten betrug der individuelle INR-Zielbereich (ZSB) 2-3.

Die demographischen und klinischen Daten des Patientenkollektivs sind in Tabelle 4.2.1-1 zusammengefasst.

Tabelle 4.2.1-1 Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs. Angabe der absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeiten.

Parameter	Absolute Häufigkeit Patientenzahl [n]	Relative Häufigkeit Patienten [%]
<i>Alter in Jahren</i>		
Mittelwert ± SD		64 ± 16,8
Spannweite		79
<i>Altersgruppe (Alter in Jahren)</i>		
<60	39	34
60-80	58	50
80-85	8	7
85 und älter	11	10
<i>Summe der Komorbiditäten</i>		
0	29	25
1	34	29
2	39	34
3	8	7
4	6	5
5	0	0

Parameter	Absolute Häufigkeit Patientenzahl [n]	Relative Häufigkeit Patienten [%]
<i>Komorbidität</i>		
Diabetes	14	12
Bluthochdruck	81	70
Herzinsuffizienz	35	30
Hyperthyreoidismus	14	12
Maligne Erkrankung	16	14
Sonstige	73	63
<i>Nierenfunktion</i>		
keine Einschränkung	41	35
leicht eingeschränkt	27	23
eingeschränkt	13	11
stark eingeschränkt	2	1,7
Keine Angaben		
<i>Leberfunktion</i>		
keine Einschränkung	76	66
eingeschränkt	7	6
Keine Angaben		
<i>INR-ZSB</i>		
2,0-2,5	5	4
2,0-3,0	104	90
2,5-3,0	2	2
2,5-3,5	5	4
Patientenzahl Insgesamt	116	100

Potentielle Interaktionen

Insgesamt wurde bei 23 Patienten (20%) während des Beobachtungszeitraumes mindestens einmal einer der aus der Interaktionsdatenbank ausgewählten potentiellen Interaktionspartner an- bzw. abgesetzt oder dessen Dosis geändert. Bei 14 dieser Patienten handelte es sich um einen Interaktionspartner des Schweregrades „hoch“, bei 9 Patienten um einen potentiellen Interaktionspartner des Schweregrads „sehr hoch“. Diese Patienten wurden definitiv onsgemäß der Gruppe 1 also der „Interaktionsgruppe“ zugeordnet. Die übrigen 93 Patienten bildeten die Gruppe 0, also die Kontrollgruppe.

In Tabelle 4.2.1-2 sind die absoluten und relativen Häufigkeiten für das Auftreten potentieller Interaktionen dargestellt.

Tabelle 4.2.1-2: Potentielle Interaktionen während des Studienzeitraumes. Angabe der absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeiten.

Schweregrad	Patientenzahl [n]	Anteil der Patienten mit relevanten Inter- aktionen [%]	Anteil Patienten am Gesamtkollektiv [%]
Hoch	14	61	12
Sehr hoch	9	39	8
Patientenzahl Insgesamt	23		20

Vergleich von Interaktionsgruppe und Kontrollgruppe

Bezüglich der demographischen und klinischen Daten zeigten sich einige Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Diese sind gegenübergestellt in Tabelle 4.2.1-3.

Die Geschlechterverteilung zwischen beiden Gruppen war ausgewogen und die Patienten in der Interaktionsgruppe waren nur geringfügig älter (4 Jahre) als die Patienten der Kontrollgruppe.

Auch die Verteilung der Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen war gleichmäßig. Zwar hatten in der Kontrollgruppe mehr Patienten eine eingeschränkte oder stark eingeschränkte Nierenfunktion, jedoch war dafür der Anteil an Patienten ohne Einschränkung deutlich höher. Der Anteil an Patienten mit Bluthochdruck, Hyperthyreose und malignen Erkrankungen war in der Interaktionsgruppe höher, wohingegen in der Kontrollgruppe mehr Diabetiker waren. Einen INR-ZSB von 2,0-2,5 hatte kein Patient der Interaktionsgruppe, aber 5 Patienten in der Kontrollgruppe.

Von den Patienten in der Interaktionsgruppe lagen im Median 15, von den Patienten der Vergleichsgruppe 9 auswertbare INR-Kontrolltermine vor.

Tabelle 4.2.1-3 Demographische und medizinische Daten der Interaktions- und Kontrollgruppe (n=116) unter der Angabe der absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeiten

Parameter	Patienten mit (potentieller) Interaktion (n=23)	Patient ohne Interaktion (n=93)
<i>Alter in Jahren</i>		
Mittelwert ± SD	67(±17)	63 (±17)
Spannweite	23-85	16-95
<i>Geschlecht</i>		
Männer	14 (61%)	57 (61%)
Frauen	9 (13%)	36 (39%)
<i>INR-ZSB</i>		
Ziel INR 2-3	20 (87%)	84 (90%)
Ziel INR 2,5-3,5	2 (9%)	3 (3%)
Ziel INR 2-2,5	0	5 (5%)
Ziel INR 2,5-3,0	1 (4%)	1 (1%)
<i>Nierenfunktion</i>		
keine Einschränkung	6 (26%)	35 (38%)
leicht eingeschränkt	9 (39%)	18 (19%)
eingeschränkt	0	13 (14%)
stark eingeschränkt	0	2 (2%)
ohne Angabe	8 (35%)	25 (27%)
<i>Leberfunktion</i>		
keine Einschränkung	14 (61%)	62 (67%)
eingeschränkt	1 (4%)	6 (6,5%)
ohne Angabe	8 (35%)	25 (26%)
<i>Komorbiditäten</i>		
Diabetes	1 (4%)	13 (14%)
Herzinsuffizienz	7 (30%)	28 (30%)
Hyperthyreose	6 (26%)	8 (9%)
Bluthochdruck	18 (78%)	63 (68%)
Maligne Erkrankungen	7 (30%)	9 (10%)
Patientenzahl Insgesamt [n]	23	93

4.2.2 Einfluss der potentiellen Interaktionen auf die Häufigkeit der Dosisanpassungen

Zunächst wurde mit dem univariablen Modell der Einfluss der potentiellen Interaktionen ermittelt, ohne weitere Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Hierbei ergaben sich für die zwei unterschiedlichen Definitionen der Änderung der Wochendosis (um 10 bzw. 20%) die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse.

Änderung der Wochendosis um 10%

Die Wochendosis wurde zwischen 0 und 32 Mal pro Patient um 10% geändert. Im Mittel erfuhr jeder Patient (ob mit oder ohne potentielle Interaktion) 4,7 Dosisanpassungen mit einer Standardabweichung von 5,6%.

Der Mittelwert der Dosisanpassungen lag bei den Patienten der Interaktionsgruppe deutlich über dem Mittelwert der Patienten in der Kontrollgruppe. In der Interaktionsgruppe lag er mit 9,2 Dosisanpassungen gegenüber 3,5 in der Kontrollgruppe um das Zweieinhalbfache höher. Auch die mediane Zahl an erforderlichen Dosisanpassungen war in der Interaktionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe (7 vs. 2).

Das Relative Risiko einer Dosisanpassung betrug für einen Patienten in der Interaktionsgruppe gegenüber dem eines Patienten in der Kontrollgruppe 1,8 [95% - Konfidenzintervall: 1,5-2,5]. Mit einem p-Wert $< 0,001$ ist das Relative Risiko (RR) signifikant von 1 verschieden.

Änderung der Wochendosis um 20%

Die Zahl der Dosisanpassungen um 20% der Wochendosis lag zwischen 0 und 29 pro Patient. Im Mittel erfuhr jeder Patient (ob mit oder ohne potentielle Interaktion) 3 Dosisanpassungen mit einer Standardabweichung von 4,7%.

Wie bei der Änderung der Wochendosis um 10% lag auch hier der Mittelwert in der Interaktionsgruppe über dem Mittelwert in der Kontrollgruppe. Patienten ohne potentielle Interaktionen erhielten durchschnittlich 2,1 Dosisanpassungen. Bei Patienten mit potentiellen Interaktionen war die Zahl der Dosisanpassungen um den Faktor drei auf 6,4 erhöht. Die Mediane betragen in der Interaktionsgruppe 4 und in der Kontrollgruppe 7 Dosisanpassungen pro Patient.

Das Relative Risiko einer Dosisanpassung betrug für einen Patienten in der Interaktionsgruppe gegenüber einem Patienten in der Kontrollgruppe 2,1 [95% -Konfidenzintervall:

1,7-2,6]. Auch hier ist der p-Wert $< 0,001$. Somit gibt es einen Hinweis darauf, dass die Einnahme potentiell interagierender Arzneistoffe zu einer vermehrten Änderung der Wochendosis um mindestens 20 Prozent führt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.2.2-1, Tabelle 4.2.2-1 und Tabelle 4.2.2-2 detailliert dargestellt.

Die hier durchgeführten Untersuchungen belegen den Einfluss der für die Definition „potentieller Interaktionspartner“ ausgewählten Arzneimittel auf die Zahl an Dosisanpassungen und damit die Phenprocoumon-Therapie.

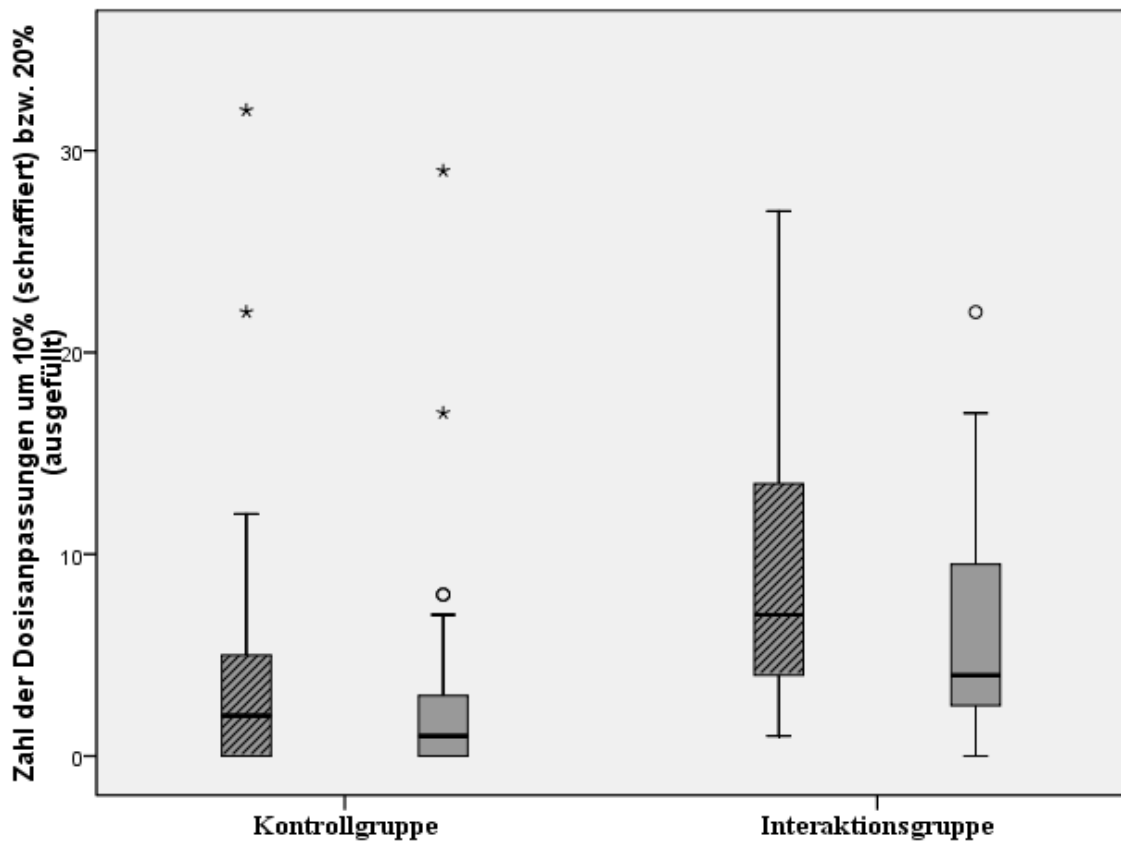


Abbildung 4.2.2-1 Boxplot-Darstellung zum Vergleich der Dosisanpassungen um 10% (schraffiert) bzw. 20% der Wochendosis zwischen Interaktionsgruppe (n=23) und Kontrollgruppe (n=93)

Tabelle 4.2.2-1: Vergleich der erforderlichen Dosisanpassungen (10% und 20%), Vergleich der Interaktions- und der Kontrollgruppe

	Interaktionsgruppe (n=23)		Kontrollgruppe (n=93)	
	Dosisanpassung um 10%	Dosisanpassung um 20%	Dosisanpassung um 10%	Dosisanpassung um 20%
	Zahl der Anpassungen [n]	Zahl der Anpassungen [n]	Zahl der Anpassungen [n]	Zahl der Anpassungen [n]
Mittelwert	9,2	6,4	3,5	2,1
Standardabweichung	6,7	6	4,7	3,9
Median	7	4	2	1
Minimum	1	0	0	0
Maximum	27	22	32	29
25% Perzentile	4	2	0	0
75% Perzentile	14	10	5	3

Tabelle 4.2.2-2: Einfluss der potentiellen Interaktionen auf die Häufigkeit der Dosisanpassungen, Angaben für das Gesamtkollektiv und relatives Risiko

	10% Dosisanpassung (für Wochendosis)	20% Dosisanpassung (für Wochendosis)
Minimum	0	0
Maximum	32	29
Mittelwert	4,7	3,0
Standardabweichung	5,6	4,7
RR*	1,8	2,1
95% - Konfidenzintervall	1,5-2,5	1,7-2,6
p-Wert	<0,001	<0,001
Patientenzahl insgesamt [n]	116	116
Patienten in Interaktionsgruppe [n]	23 (20%)	23 (20%)

*relatives Risiko für Pat. in der Interaktionsgruppe ggü. Patient in der Kontrollgruppe

4.2.3 Einfluss von Leber- und Nierenfunktion sowie demografischen Faktoren auf die Häufigkeit der Dosisanpassungen

Im multivariablen Modell wurde das durch die weiteren patientenindividuellen Faktoren entstehende Risiko getestet. Als zusätzliche potentielle Einflussfaktoren wurden die Altersgruppe, das Geschlecht, die Leber- und Nierenfunktion und die Zahl der Komorbiditäten berücksichtigt. Die sich ergebenden relativen Risiken für die einzelnen Einflussfaktoren sind deshalb nur im Zusammenhang mit den übrigen Faktoren zu sehen.

Änderung der Wochendosis um 10%

Unter Einbeziehung der potentiellen Einflussfaktoren Altersgruppe, Geschlecht, Zahl der Komorbiditäten, Leber- und Nierenfunktion erhöhte sich das Relative Risiko für die Patienten in der Interaktionsgruppe minimal auf 1,9 [95%-Konfidenzintervall 1,45-2,45].

Für die einzelnen Einflussfaktoren ergaben sich unterschiedliche Relative Risiken, Konfidenzintervalle und p-Werte, diese sind in Tabelle 4.2.3-1 zusammengefasst und in Abbildung 4.2.3-1 im Vergleich zu den RR bei der Dosisanpassung um 20% dargestellt. Da die Werte sich teilweise nur geringfügig von 1 unterscheiden, wurden sie bis auf drei Nachkomma-Stellen angegeben. Die p-Werte verstehen sich deskriptiv.

Alter

Das Alter schien durchaus einen Einfluss auf die Zahl der Dosisanpassungen zu haben. Besonders markant war der Wert in der Patientengruppe der 80-85-jährigen. Hier war das Relative Risiko gegenüber einem Unter-60-jährigen um das Zweifache erhöht und bei einem p-Wert von 0,003 und einem 95%-Konfidenzintervall von 1,269-3,238 ist das Relative Risiko deutlich von 1 verschieden. Bei den Über-85-jährigen ist das Relative Risiko dagegeb mit einem Wert von 1,078 wesentlich geringer und ist mit einem p-Wert von 0,761 nicht signifikant von 1 verschieden.

Geschlecht

Als Vergleichsgruppe wurde hier das weibliche Patientenkollektiv gewählt. Auch wenn das Relative Risiko für die männlichen Patienten nicht deutlich von 1 verschieden war, so war es mit 0,935 jedoch etwas geringer. Dies bedeutet, dass innerhalb des betrachteten Patientenkollektivs Männer weniger Dosisanpassungen erhielten als Frauen.

Leberfunktion

Das Vorliegen einer Leberfunktionsstörung erhöhte das Risiko eine Dosisanpassung zu erhalten um ein 1,3-faches. Bei einem p-Wert von 0,9 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,798-2,128 ist das Relative Risiko nicht signifikant von 1 verschieden.

Nierenfunktion

Mit zunehmender Funktionseinschränkung der Niere stieg das Relative Risiko zunächst an, so dass Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ein um 1,5-fach erhöhtes Risiko gegenüber Nierengesunden hatten. Der p-Wert lag bei 0,045.

Wie bei der Betrachtung der Altersgruppen nahm auch hier das Risiko in der letzten Gruppe geringfügig ab, jedoch deuten das 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert von 0,962 darauf hin, dass es sich hierbei eher um ein zufälliges Ergebnis handelt.

Komorbiditäten

Bei Betrachtung des Einflusses der Anzahl an Komorbiditäten fällt auf, dass das Relative Risiko mit zunehmender Zahl der Komorbiditäten (1-4) kontinuierlich steigt. Während Patienten mit nur einer Komorbidität sogar ein leicht verringertes Risiko gehabt zu haben scheinen, war das Risiko bei Patienten mit vier Komorbiditäten schon auf das Zweifache erhöht. In dieser Patientengruppe deutet auch der p-Wert von 0,002 und das 95%-Konfidenzintervall von 1,316-3,343 darauf hin, dass das Relative Risiko von 1 verschieden ist.

Änderung der Wochendosis um 20%

Unter Einbeziehung der potentiellen Einflussfaktoren Altersgruppe, Geschlecht, Zahl an Komorbiditäten, Leber- und Nierenfunktion blieb das Relative Risiko für die Patienten in der Interaktionsgruppe unverändert bei 2,1 [95%-Konfidenzintervall 1,490-2,827].

Für die einzelnen Variablen ergaben sich unterschiedliche Relative Risiken, Konfidenzintervalle und p-Werte. Diese sind in Tabelle 4.2.3-2 zusammengefasst und in Abbildung 4.2.3-1 im Vergleich zu den RR bei der Dosisanpassung um 10% dargestellt.

Da die Werte sich teilweise nur geringfügig von 1 unterscheiden, sind sie bis auf drei Nachkomma-Stellen angegeben. Die p-Werte verstehen sich deskriptiv.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich die Ergebnisse nur geringfügig von denen bei der 10%-Dosisanpassung unterscheiden. Insgesamt waren jedoch die Werte für die Relati-

ven Risiken erhöht, die p-Werte erniedrigt und somit die oben beschriebenen Tendenzen noch deutlicher. Bei der Betrachtung des durch die Zahl der Komorbiditäten entstehenden Relativen Risikos zeigte sich bei Patienten mit insgesamt vier Komorbiditäten ein mehr als dreifach erhöhtes Relatives Risiko, das mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,7 - 5,5 und einem p-Wert $<0,001$ signifikant von 1 verschieden ist.

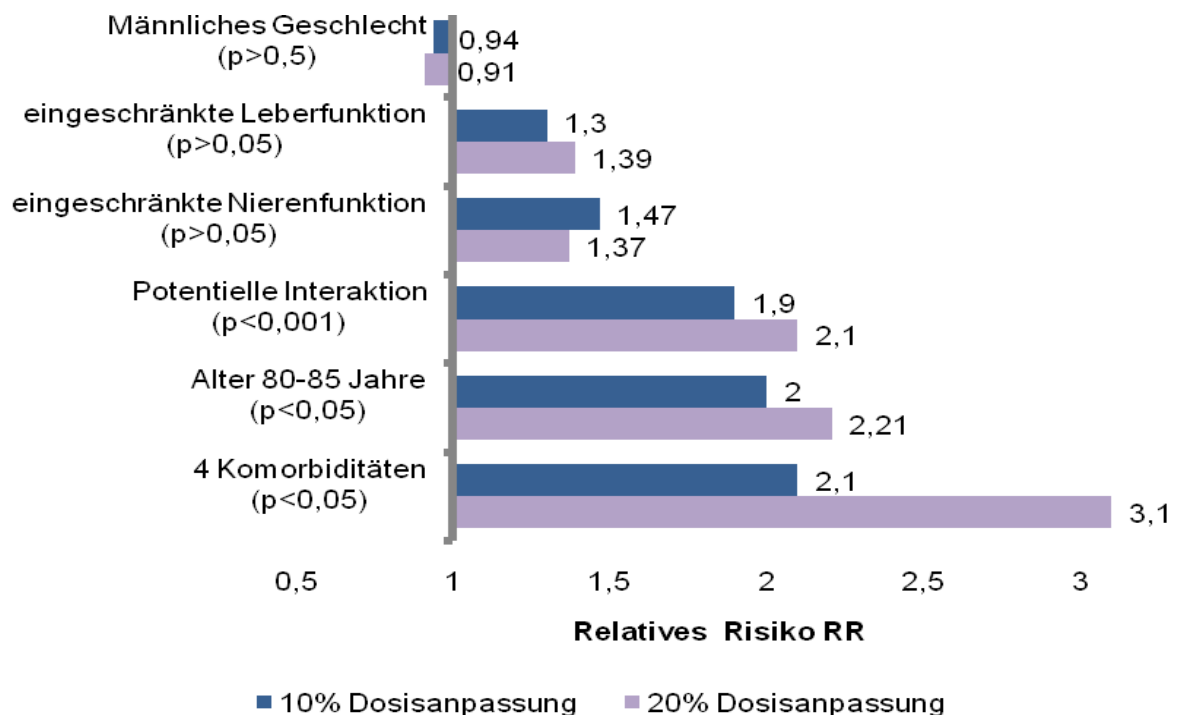


Abbildung 4.2.3-1 Darstellung der Auswirkung der untersuchten Einflussfaktoren auf das Relative Risiko RR für eine Dosisanpassung um 10% bzw. 20%. Die p-Werte verstehen sich deskriptiv.

Tabelle 4.2.3-1 Relative Risiken der potentiellen Einflussfaktoren im multivariablen Modell, Dosisanpassung um 10% der Wochendosis

	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<i>Potentielle Interaktion</i>			
Nein	Referenz		
Ja	1,9	1,45-2,45	<0,001
<i>Altersgruppe</i>			
< 60	Referenz		
60-80	1,307	0,849-2,013	0,224
80-85	2,027	1,269-3,238	0,003
85 und älter	1,078	0,665-1,747	0,761
<i>Geschlecht</i>			
Weiblich	Referenz		
Männlich	0,935	0,740-1,182	0,575
<i>Leberfunktion</i>			
Normal	Referenz		
Eingeschränkt	1,303	0,798-2,128	0,29
<i>Nierenfunktion</i>			
normal	Referenz		
leicht eingeschränkt	1,219	0,926-1,606	0,158
eingeschränkt	1,471	1,009-2,146	0,045
stark eingeschränkt	0,984	0,514-1,886	0,962
<i>Zahl der Komorbiditäten (pro Patient)</i>			
Keine	Referenz		
1	0,898	0,592-1,362	0,612
2	1,177	0,747-1,855	0,482
3	1,723	0,988-3,007	0,055
4	2,097	1,316-3,343	0,002

Tabelle 4.2.3-2 Relative Risiken der potentiellen Einflussfaktoren im multivariablen Modell, Dosisanpassung um 20% der Wochendosis

	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<i>Potentielle Interaktion</i>			
Nein	Referenz		
Ja	2,1	1,490-2,827	<0,001
<i>Altersgruppe</i>			
< 60	Referenz		
60-80	1,222	0,708-2,109	0,472
80-85	2,207	1,259-3,867	0,006
85 und älter	0,966	0,502-1,773	0,912
<i>Geschlecht</i>			
Weiblich	Referenz		
Männlich	0,906	0,678-1,212	0,506
<i>Leberfunktion</i>			
Normal	Referenz		
Eingeschränkt	1,373	0,738-2,554	0,317
<i>Nierenfunktion</i>			
normal	Referenz		
leicht eingeschränkt	1,191	0,853-1,663	0,305
eingeschränkt	1,392	0,867-2,234	0,170
stark eingeschränkt	0,986	0,460-2,165	0,972
<i>Zahl der Komorbiditäten (pro Patient)</i>			
Keine	Referenz		
1	0,960	0,599-1,651	0,884
2	1,442	0,799-2,601	0,224
3	2,479	1,253-4,907	0,009
4	3,100	1,739-5,527	<0,001

4.3 Qualitätsanalyse des Thrombosedienstes Mainz – European Treatment Center Anticoagulation

Insgesamt wurden im angegebenen Zeitraum 158 Patienten im Thrombosedienst Mainz betreut. Die Daten von 118 Patienten (75%) gingen in die Auswertung ein. Ausschlusskriterien waren bei 37 Patienten eine zu geringe Anzahl von INR-Messungen (<3) und bei drei Patienten die durch Alkoholabusus bzw. psychische Labilität bedingte mangelnde Compliance.

4.3.1 Demografische und klinische Daten des Patientenkollektivs

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs (Alter, Komorbiditäten, interagierende Arzneimittel, Leber- und Nierenfunktion) siehe Kapitel 4.3.1. Es wurden zwei zusätzlichen Patienten (aufgrund unklarer Angaben bezüglich An- und Absetzten interagierender Komedikation in der Anwendungsbeobachtung ausgeschlossen) in die Qualitätsauswertung einbezogen.

Bis auf eine Ausnahme (Warfarin) erhielten alle Patienten Phenprocoumon.

Komedikation

Die Patienten nahmen im Beobachtungszeitraum insgesamt 253 verschiedene weitere Wirkstoffe ein. Von diesen Wirkstoffen wurden 126 nur von einem der Patienten eingenommen, 32 weitere von zwei Patienten, 22 von drei und 11 von vier Patienten.

Naturgemäß erhielten fast alle Patienten (n=94, 81%) zu Beginn der Therapie ein niedermolekulares Heparin.

Weitere häufig zusätzlich eingenommenen Wirkstoffe waren Hydrochlorothiazid (60 Patienten, 52%), ASS (54 Patienten, 47%) und Ramipril (46 Patienten, 40%). Metoprolol und Pantoprazol wurden jeweils von 44 Patienten (38%) eingenommen. Direkt danach folgten Simvastatin (41 Patienten, 35%) und Torasemid (40 Patienten, 35%). Tabelle 4.3.1-1 zeigt die Wirkstoffe, die von bis zu 10 Patienten eingenommen wurden.

Tabelle 4.3.1-1 Häufigkeitsverteilung der zusätzlich eingenommenen Wirkstoffe, angegeben in absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeiten der Patienten für $n \geq 10$

Wirkstoff	Patienten mit diesem Wirkstoff [n]	Anteil der Patienten am Gesamtkollektiv [%]
NMH	94	81
HCT	60	52
ASS	54	47
Ramipril	46	40
Metoprolol	44	38
Pantoprazol	44	
Simvastatin	41	35
Torasemid	40	35
Nebivolol	25	22
Levothyroxin	24	21
Amlodipin	23	20
Valsartan	18	16
Magnesiumion	17	15
Allopurinol	16	14
Clopidogrel	16	
Cortison	16	
Cortison inhalativ	16	
Candesartan	15	13
Kaliumion	15	
Colecalciferol	14	12
Calciumion	13	11
Diclofenac	13	
Metamizol	13	
Paracetamol	13	
Amiodaron	12	10
Insulin	12	
Bisoprolol	11	10
Furosemid	11	
Spironolacton	11	
Digitoxin	10	9
Formeterol inhalativ	10	
Pentaerythryltetranitrat	10	

Gerinnungshemmende Komedikation

Beinahe 50% der Patienten (n=54) erhielten zu ihrem VKA Acetylsalicylsäure (ASS) in gerinnungshemmender Dosierung (bis zu 100 mg/Tag). Der Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel wurde von knapp 13% der Patienten (n=16) zusätzlich eingenommen. 5% der Patienten (n=6) erhielten eine Triple-Therapie aus VKA, ASS und Clopidogrel.

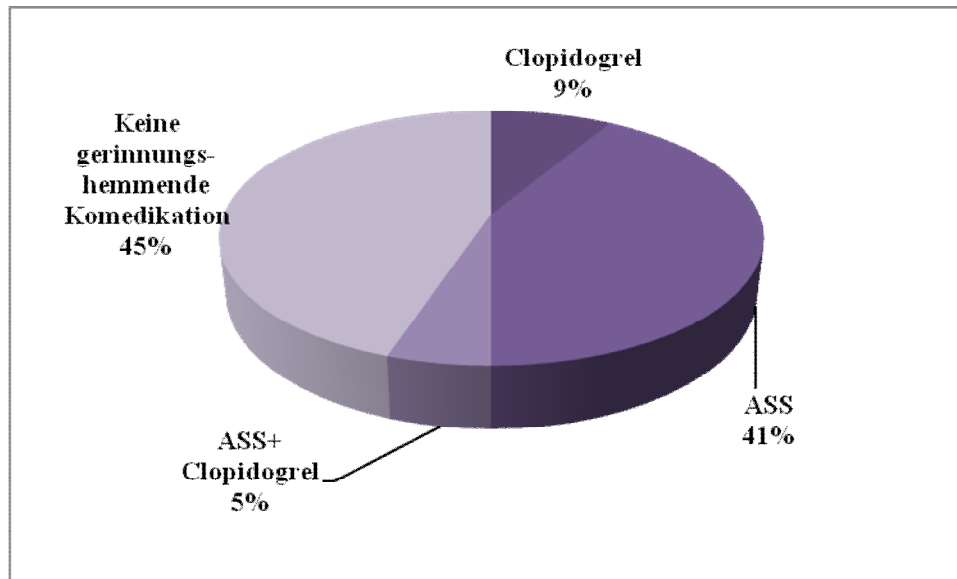


Abbildung 4.3.1-1 Gerinnungshemmende Komedikation des Patientenkollektivs (n=118)

Wochendosis

Die mittlere Wochendosis (angegeben in Zahl der Tabletten, 1 Tablette enthält 3mg Phenprocoumon) betrug im Median über alle Patienten 5 Tabletten mit einer Spannweite von 13,9. Dies entspricht einem Einnahme-Schema von alternierend einer ganzen und einer halben Tablette (3 ganze + 4 halbe/Woche). 55 Patienten (47%) erhielten eine mittlere Wochendosis von 5 Tabletten oder weniger. Nur 20 Patienten (17%) erhielten bei einer Wochendosis von über 7 Tabletten mehr als eine Tablette pro Tag. Ein Patient erhielt lediglich eine Wochendosis von gerundet 1,5 Tabletten (63-jähriger Mann, Ziel-INR 2-3). Ein anderer nahm mehr als zwei Tabletten/Tag und erreichte somit eine durchschnittliche Wochendosis von 15,3 Tabletten (34-jährige Frau, Ziel-INR 2,5-3,5). Vgl. Tabelle 4.3.1-2.

Tabelle 4.3.1-2 Wochendosis an Phenprocoumon in Tabletten im Behandlungskollektiv

	Median	Minimum	Maximum	Spannweite	25%- Perzentile	75%- Perzentile
Mittlere Wochendosis Tablettenzahl [n]	5	1,4	15,3	13,9	3,2	6,2

Tabelle 4.3.1-3 Häufigkeitsverteilung der mittleren Wochendosis für 3 Patientengruppen, Angabe der absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeiten

Mittlere Wochendosis	Zahl der Patienten [n]	Anteil der Patienten [%]
≤5 Tabletten	55	46,6
< 7 Tabletten	43	36,4
> 7 Tabletten	20	16,9
Gesamt	118	100

4.3.2 Qualitätskennzahlen des Thrombosedienstes Mainz

4.3.2.1 Prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich

Insgesamt wurden 2471 INR-Wert-Bestimmungen aufgenommen.

Davon wurden 285 INR-Werte der ausgeschlossenen Patienten nicht berücksichtigt.

Weitere 864 Werte entfielen auf Messungen innerhalb der Einstellungsphase oder im Anschluss an ein Bridging. Somit konnten 1607 (65%) der erfassten INR-Wert-Bestimmungen in die Auswertung einbezogen werden. Die mediane Zahl der eingeschlossenen INR-Werte pro Patient betrug 11 (Minimum 3, Maximum 48).

Von den einbezogenen INR-Werten lagen 70% im jeweiligen patientenindividuellen Zielbereich. Im erweiterten Zielbereich lagen insgesamt 82% der Werte.

Der einzelne Patient lag im Median mit 72% der Werte im individuellen bzw. mit 88% im erweiterten therapeutischen Zielbereich mit einer Spannweite von 17% bis 100% bzw. 33% bis 100% (vgl. Tabelle 4.3.2-1 und Tabelle 4.3.2-2).

Tabelle 4.3.2-1 Prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich (ZSB) bezogen auf das Gesamtkollektiv (118 Patienten, 1607 INR-Werte)

Messgröße	Kennzahl
Zahl INR im ZSB [n]	1112
% gemessener INR im ZSB [%]	69,4
Zahl INR im erweiterten ZSB [n]	1319
% aller gemessenen INR im erweiterten ZSB [%]	82,1

Tabelle 4.3.2-2 Prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich (ZSB) bezogen auf den individuellen Patienten

	Median	Minimum	Maximum	Spannweite	25%- Perzentile	75%- Perzentile
Gemessene INR-Werte [n]	11	3	48	45	8	19
INR im ZSB [%]	72,7	17,4	100	83,6	63	84,7
INR im ZSB (+/-0,2) [%]	87,5	33,3	100	66,7	75	100

4.3.2.2 Time in Therapeutic Range (TTR)

Insgesamt flossen 18.366 Patiententage in die Auswertung ein. Dies entspricht einer Beobachtungszeit von 50,3 Patient Years (PY) (zu den Ausschlusskriterien siehe 4.3.2.1).

Davon lagen 14.055 Tage im therapeutischen Bereich, dies entspricht 38,5 PY und einer TTR von 76,5%.

Der Median ergab für den einzelnen Patienten eine TTR von 80% der Zeit im individuellen Zielbereich, mit einer Spannweite von 94 (5,6% bis 100% der Zeit im Zielbereich) (vgl. Tabelle 4.3.2-3 und Tabelle 4.3.2-4).

Tabelle 4.3.2-3 TTR [%] bezogen auf das Gesamtkollektiv (18.366 Patiententage = 50,3 Patienjahre)

Messgröße	Kennzahl
Summe aller Patiententage im ZSB [n]	14.055
Patientenjahre im ZSB [Jahre]	38,5
Zeit im ZSB (TTR) [%]	76,5

Tabelle 4.3.2-4 TTR [%] bezogen auf den individuellen Patienten

	Median	Minimum	Maximum	Spannweite	25%- Perzentile	75%- Perzentile
TTR [%]	80	5,6	100	94,4	57,4	92,2

4.3.2.3 Vergleich der Qualitätskennzahlen (TTR [%] und prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich [%])

Die Qualitätskennzahlen ergaben kein einheitliches Bild. Sie variierten je nach Kennzahl (TTR [%] oder prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich), Berechnungsmethode (individueller Patient oder Patientenkollektiv) und festgelegtem Zielbereich (patientenindividuell oder erweitert). Das beste Ergebnis wurde für den Qualitätsparameter „% Zeit im Zielbereich (TTR, Rosendaal Method)“ für den individuellen Patienten mit im Median 80% der Zeit im Zielbereich gefunden. Das schlechteste Ergebnis lieferte die Berechnung der Gesamtzahl der INR-Werte im Zielbereich, mit nur 69,4% lag der Wert 10,6% unter dem besten Ergebnis. Die Standardabweichung lag bei 4,4. Die Berücksichtigung des erweiterten Zielbereiches erhöhte die Spannweite auf 18,1.

Erwartungsgemäß war die prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich bei dem erweiterten therapeutischen Bereich höher. Der Abstand zwischen beiden Ergebnissen be-

trug für den individuellen Patienten 14,8% (72,7 zu 87,5%) und für das Gesamtkollektiv 12,9% (69,4 zu 82,1%) und war damit ähnlich groß.

Tabelle 4.3.2-5 und Tabelle 4.3.2-6 sowie Abbildung 4.3.2-1 und Abbildung 4.3.2-2 fassen die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 4.3.2-5 Vergleich der Qualitätskennzahlen für das Gesamtkollektiv und den individuellen Patienten

	Gesamtkollektiv	Individueller Patient
% INR im ZSB [%]	69,4%	72,7%
% INR im erweiterten ZSB (+/-0,2) [%]	82,1%	87,5%
Zeit im ZSB (TTR) [%]	76,5%	80%

Tabelle 4.3.2-6 Statistische Parameter zum Vergleich der Qualitätskennzahlen für das Gesamtkollektiv und den individuellen Patienten

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Spannweite	Standardabweichung
Ohne Einbeziehung des ZSB (+/-0,2) [%]	74,5	69,4	80	10,6	4,4
Unter Einbeziehung des ZSB (+/-0,2) [%]	78	69,4	87,5	18,1	6,6

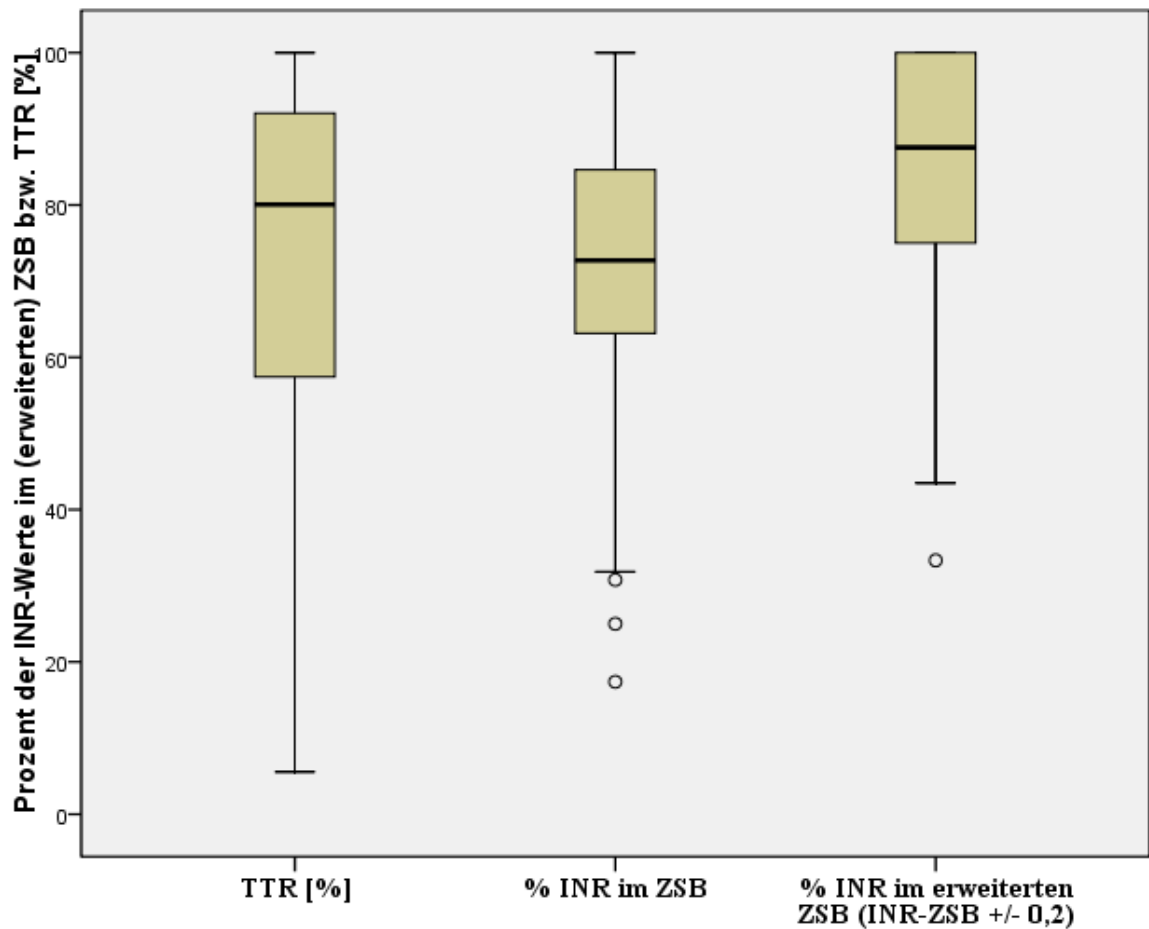


Abbildung 4.3.2-1 Boxplot-Darstellung der Qualitätskennzahlen für den individuellen Patienten (n=118, INR-ZSB 2,0-2,5; 2,0-3,0; 2,5-3,0; 2,5-3,5)

Bei allen Qualitätskennzahlen war der Median für den individuellen Patienten besser als für das Gesamtkollektiv. Für den erweiterten Zielbereich ist der Unterschied am größten, hier liegt die Differenz zwischen beiden Werten bei 5,4%

Der Median der TTR lag über dem der prozentualen Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich. Die Berechnung der Differenz zwischen der TTR und der prozentualen Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich bei jedem Patienten zeigte, dass diese Kennzahl bei den meisten Patienten ein besseres Ergebnis erzielt. Die TTR lag im Median um 2,8% höher als die Zahl der INR-Werte im Zielbereich. Sowohl die niedrigste als auch die höchste Differenz betrug 37,3% (ins Positive bzw. ins Negative).



Abbildung 4.3.2-2 Boxplot-Darstellung des Vergleichs der TTR[%] mit der prozentualen Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich (n=118, INR-ZSB 2,0-2,5; 2,0-3,0; 2,5-3,0; 2,5-3,5) durch Subtraktion (Median=2,8; Minimum=-37,3; Maximum=37,3; Spannweite=74,6; 25%-Percentile=-0,5; 75%-Percentile=9,4)

Die Abhängigkeit der TTR [%] von der prozentualen Häufigkeit der Zahl der INR-Werte im Zielbereich ist in Abbildung 4.3.2-3 dargestellt. Die starke Streuung der Werte oberhalb und unterhalb der Geraden weist darauf hin, dass keine lineare Abhängigkeit vorliegt.

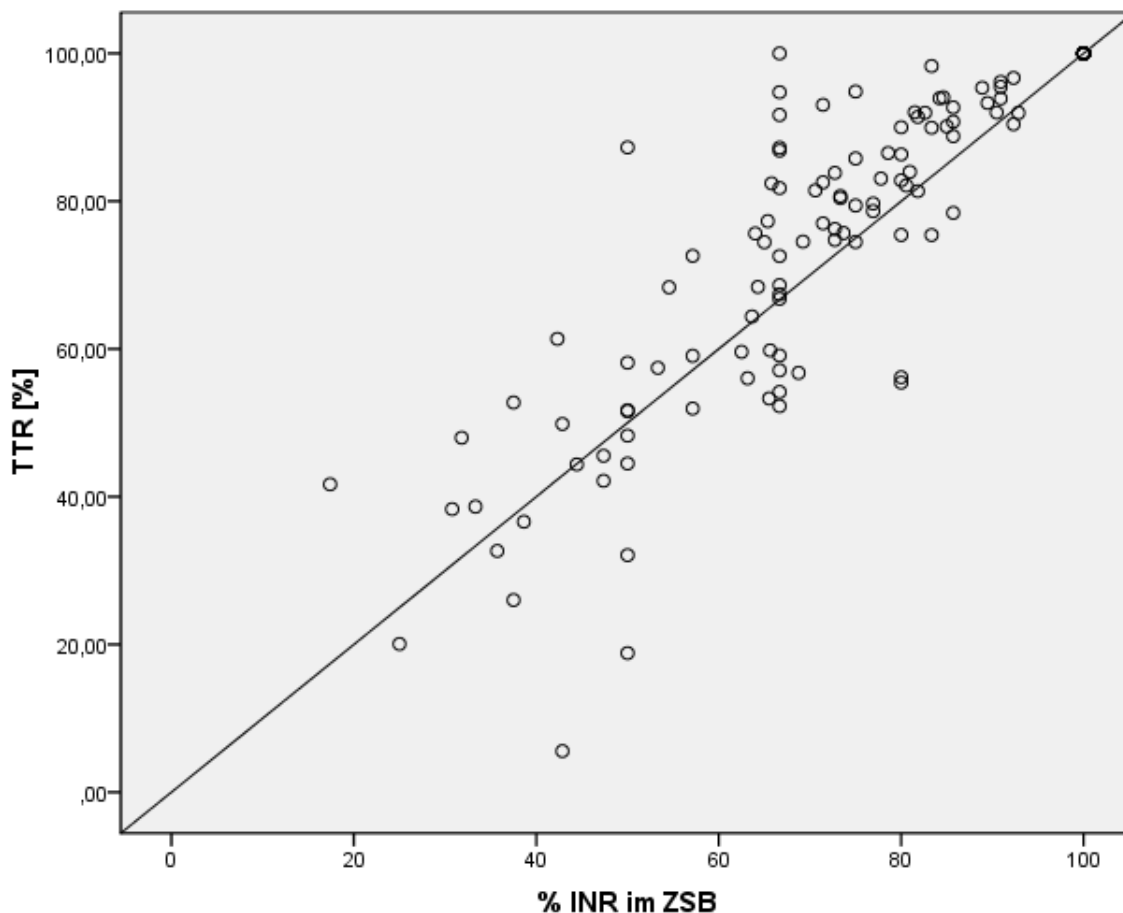


Abbildung 4.3.2-3 Graphische Darstellung der Korrelation zwischen der TTR [%] und der prozentualen Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich (n=118, INR-ZSB 2,0-2,5; 2,0-3,0; 2,5-3,0; 2,5-3,5)

4.3.3 Dauer der NMH-Therapie, Zeit bis zum Erreichen des Zielbereichs und Messintervalle

Als zusätzliche Qualitätsparameter wurden die Dauer der NMH-Therapie, die Zeit bis zum Erreichen der Zielbereiches und die Messintervalle (=Abstand zwischen zwei Kontrollterminen) verglichen.

Bei 46 (39%) Patienten konnte die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen des individuellen INR-Zielbereichs bestimmt werden. 9 dieser Patienten erhielten kein NMH oder der genaue Zeitpunkt des Absetzens fehlte. Deshalb konnte die Dauer der zu Beginn eingeleiteten NMH-Therapie nur bei 37 (31%) der Patienten ausgewertet werden.

Die übrigen Patienten waren entweder bereits eingestellt oder die Therapie wurde außerhalb des Thrombosedienstes begonnen. Die Messintervalle konnten bei allen Patienten ausgewertet werden.

Der Median der NMH-Therapie lag bei 8 Tagen. Die kürzeste Therapie lief über zwei, die längste über 25 Tage. Bis zum erstmaligen Erreichen des individuellen Zielbereiches vergingen im Median 7 Tage. Die INR-Wert-Bestimmungen fanden alle 11 (10,7; Spannweite 2 bis 24 Tage) Tage statt.

Tabelle 4.3.3-1 Dauer der NMH-Therapie, Zeit bis zum Erreichen des Zielbereiches und Abstand zwischen zwei INR-Kontrollterminen (Messintervall) in Tagen

	Median	Spannweite	Minimum	Maximum	25%- Perzentile	75%- Perzentile
NMH- Therapie [Tage] (n=46)	8	23	2	25	5,5	9,5
Zeit bis INR- ZSB [Tage] (n=37)	7	23	2	25	6	10,3
Messintervall [Tage] (n=118)	10,7	22	2	24	7,7	13,7

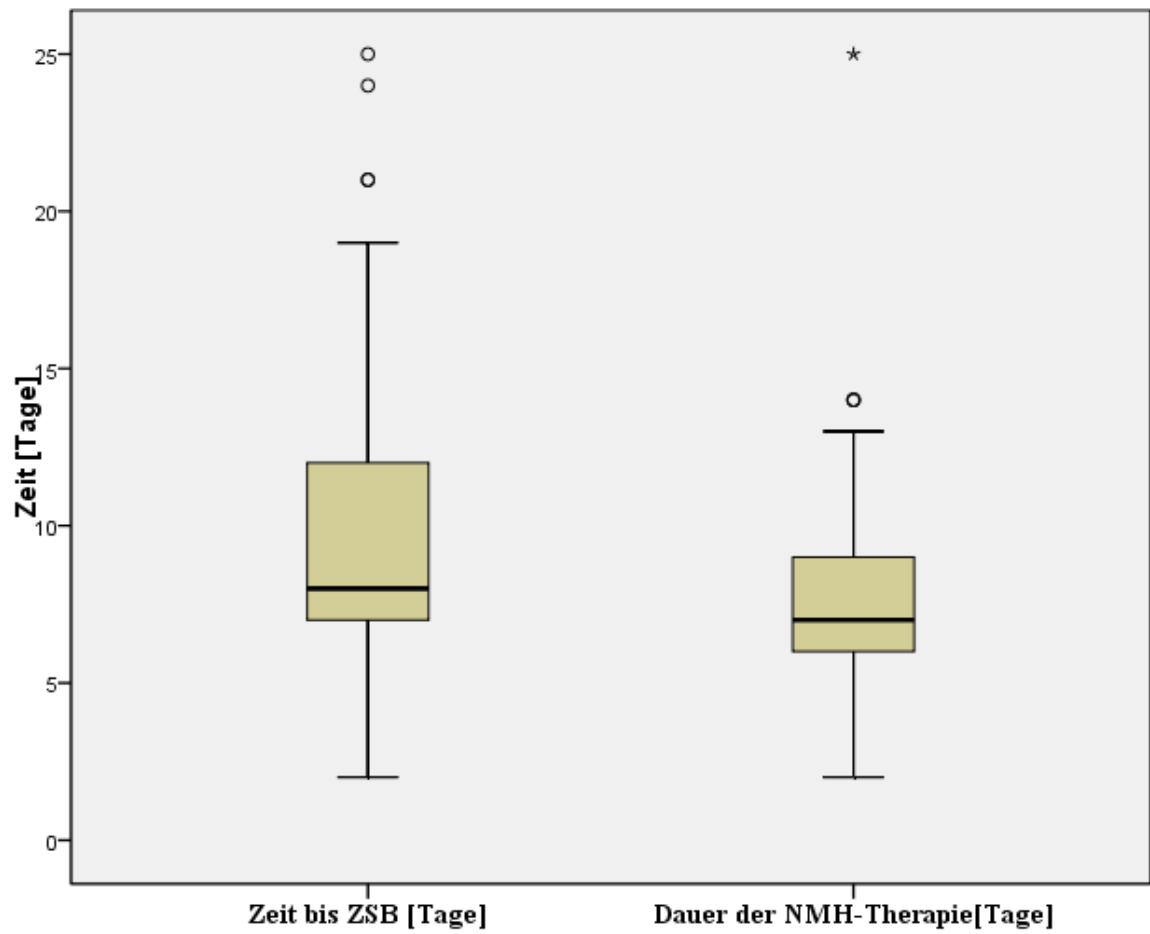


Abbildung 4.3.3-1 Boxplot-Darstellung der Zeit bis zum Erreichen des Zielbereich (n=46; INR-ZSB 2,0) und Dauer der NMH-Therapie (n=37) in Tagen

5 Diskussion

5.1 Entwicklung einer handlungsorientierten Interaktionsdatenbank für die Phenprocoumon-Therapie

5.1.1 Verwendete Quellen

Die große Zahl potentiell interagierender Arzneimittel in der Phenprocoumon-(VKA-) Therapie erschwert dem medizinischen Fachpersonal die rationale Beurteilung des Interaktionsrisikos. Allein die Eingabe von „phenprocoumon interaction“ in Pubmed (Stand: Mai 2011) liefert 87 Treffer, bei „warfarin interaction“ sind es schon 1129 und die Ausdehnung der Suche auf „anticoagulants and interaction“ ergibt 7209 Literaturzitate mit potentiell wichtigen Hinweisen. Eine effiziente und zeitnahe Auswertung relevanter Daten ist im akuten Einzelfall unmöglich.

Die Fachinformation ist bei der Übermittlung von Arzneimittlinformationen von hoher Relevanz, da sie Grundlage der Zulassung und der ordnungsgemäßen Anwendung eines Arzneimittels ist. Dass die in der Fachinformation enthaltenen Informationen zu den potentiellen Interaktionen nicht immer adäquat sind und selten den Therapiealltag widerspiegeln, wurde bereits an anderer Stelle festgestellt [84;85]. Die Fachinformation gibt lediglich an, ob das Risiko für ein hämorrhagisches oder ein thromboembolisches Ereignis erhöht wird. Dabei werden pauschalisiert Wirkstoffe größtenteils als Wirkstoffgruppen bzw. als Arzneistoffe mit einer bestimmten pharmakokinetischen Eigenschaft (CYP-Metaboliten) angeführt, was den praktischen Umgang und auch die Erstellung einer speziellen Interaktionsdatenbank erschwerte. Es ist nicht auszuschließen, dass einzelne Vertreter einer dieser Gruppen trotz gründlicher Recherche in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden.

Für diese Arbeit wurden bewusst Informationsquellen zu potentiellen Interaktionen ausgewählt, die im pharmazeutischen Alltag eine Rolle spielen. Die verwendeten Informationsquellen sind in Fachkreisen anerkannt und ihre Aussagen als zuverlässig einzustufen. Die ABDA-Datenbank stellt in Deutschland eines der wichtigsten Arzneimittelinformationsmedien dar. Die amerikanische Datenbank DrugDex wird von vielen Krankenhausapotheken genutzt. Nachteil von DrugDex ist der fehlende Bezug zum deutschen Arzneimittelmarkt. Nicht alle deutschen Arzneimittel sind auch im amerikanischen Raum geläufig,

weshalb entsprechende Informationen fehlen können. Das Gleiche gilt für die Interaktionsliste der niederländischen Thrombosedienste.

Aufgrund fehlender analoger Untersuchungen zu Phenprocoumon mussten zur Vertiefung der Informationen die Aussagen eines auf Warfarin bezogenen Reviews (Holbrook-Review) heran gezogen werden. Aufgrund der unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften von Warfarin und Phenprocoumon (anderer CYP-Metabolismus) können diese Daten nicht unmittelbar auf Phenprocoumon übertragen werden. Deshalb wurden in der Expertenbeurteilung die Informationen dieser Quelle denen der anderen Quellen untergeordnet.

Bei der ersten Durchsicht der Daten fiel sofort die große Diskrepanz der Zahl und Art der Nennungen zwischen den einzelnen Quellen auf. Von den 375 insgesamt gefundenen potentiellen Interaktionspartnern stammten knapp 67% aus Nennungen der Fachinformation. Die zweite deutsche Quelle, die ABDA-Datenbank, hatte fast ebenso viele Nennungen. Sie bezieht einen Großteil der Informationen aus der Fachinformation. Dagegen enthielt DrugDex nur 32% der insgesamt gefundenen potentiellen Interaktionspartner. Eine Begründung dafür könnte die seltenere Anwendung von Phenprocoumon im englischsprachigen Raum sein. Da jedoch auch in der niederländischen Information nur 37% der insgesamt gefundenen potentiellen Interaktionspartner genannt wurden, scheint es noch weitere Gründe zu geben. Zunächst sind nicht alle auf dem deutschen Markt erhältlichen Wirkstoffe auch in den Niederlanden bzw. den USA verfügbar. Darüber hinaus sind in diesen beiden Quellen im Gegensatz zur ABDA-Datenbank und der Fachinformation konkrete Angaben zu einzelnen Wirkstoffen gegeben, und nicht pauschal komplette Wirkstoffgruppen angeführt. Die fehlende Differenzierung zwischen den einzelnen Vertretern einer Wirkstoffgruppe scheint also zu einer Überschätzung des tatsächlichen Interaktionspotentials zu führen.

Auffällig sind auch die Unterschiede in den Klassifizierungen der Schweregrade der Interaktionen. Während laut DrugDex 36% (n=44) der dort geführten potentiellen Interaktionen in die schwerwiegendste Kategorie fallen, sind laut ABDA-Datenbank nur 3% (n=7) der potentiellen Interaktionspartner kontraindiziert. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass DrugDex in nur 3 Schweregrade unterteilt, die ABDA-Datenbank in 4 (alte Version) bzw. 6 (neue Version). Es kann davon ausgegangen werden, dass eine stärkere Differenzierung der einzelnen Schweregrade dem Anwender die Beurteilung erleichtert, so dass hier die ABDA-Datenbank vorzuziehen ist.

Dies belegt auch eine Untersuchung von Bergk et al. [86]. Hier kommen die Autoren zu dem Schluss, dass bei den untersuchten Arzneimittel-Paaren mit einem in DrugDex als „major“ eingestuften Interaktionsrisiko nur in 25% der Fälle die Komedikation tatsächlich zu vermeiden ist. Alle anderen Interaktionen wären durch korrektes Management ohne Risiko für den Patienten. Interessant ist auch die Betrachtung der Zahl der in der niedrigsten Schweregradstufe enthaltenen potentiellen Interaktionspartner. Während in der alten Version der ABDA-Datenbank noch 9% (n=20) mit „unbedeutend“ dem niedrigsten Schweregrad zugeordnet wurden, erfolgte dies in der neuen Version bei keinem der 241 potentiellen Interaktionspartner (=„In der Regel keine Maßnahmen erforderlich“). Die meisten der vorher als „unbedeutend“ eingestuften potentiellen Interaktionen müssen laut der neuen Version „vorsichtshalber überwacht“ werden. Dahingegen klassifizieren die Niederländer 45% (n=64) in die Kategorie „mäßige oder noch unklare Interaktion“. Entweder haben die niederländischen Autoren aufgrund der praktischen Erfahrung in den Thrombosediensten einen Großteil der theoretischen Interaktionen – die in der deutschen Datenbank zur rechtlichen Absicherung genannt werden - ausschließen können, oder bei den meisten dieser Interaktionen sind die klinische Relevanz und der Schweregrad tatsächlich noch „unklar“. Möglich ist auch, dass sich die Verantwortlichen der deutschen Datenbanken weitestgehend absichern möchten und deshalb Interaktionen im Zweifelsfall höher klassifizieren. So wurden von den 7 potentiellen Interaktionspartnern, die laut ABDA-Datenbank kontraindiziert sind, nur 2 (Acetylsalicylsäure und Salicylsäure) vom Expertenteam dieser Arbeit als klinisch sehr relevant eingestuft. Bei den übrigen 5 handelt es sich um Plasminogen-aktivatoren, die im klinischen Alltag nur selten eingesetzt werden. Doch sollte nach unserem Dafürhalten die Gabe in lebensbedrohlichen Situationen nicht als Kontraindikation gesehen werden.

Sicherlich decken die verwendeten Quellen nicht das ganze Spektrum potentieller Interaktionen mit Phenprocoumon ab. Dies zeigt schon allein die Tatsache, dass keine der Datenbanken sämtliche hier aufgelisteten Informationen enthielt. Nur 8% aller insgesamt gefundenen Wirkstoffe wurden in allen Quellen genannt. Die signifikanten Unterschiede zwischen den Angaben der einzelnen Datenbanken erschwerten die Zusammenfassung sehr und machen deutlich, wie kompliziert die Suche nach validen Informationen zu potentiellen Interaktionen ist. So ist beispielsweise die Interaktion mit Gingko in der ABDA-Datenbank lediglich mit „geringfügig“ bzw. „vorsichtshalber zu überwachen“ eingestuft, während laut DrugDex beim Schweregrad „major“ die gleichzeitige Gabe zu vermeiden

ist. Welche Aussage nun zutreffender ist, ist kaum zu beurteilen. Im Zweifelsfall grundsätzlich von dem höheren Interaktionsrisiko auszugehen, würde die Zahl schwerwiegender Interaktionen und kontraindizierter Arzneimittel weiter erhöhen. Daraus könnte das in der Literatur häufig beschriebene Over-alert und letztendlich eine Alert-fatigue resultieren [87]. Ob eine weiterführende Literaturrecherche und das Einbeziehen einer Vielzahl an Primärliteratur die Ergebnisse hätte sichern können, ist fraglich. Immer wieder tauchen Fallberichte zu bestimmten Interaktionen auf, die sich oft nach erstmaliger Beobachtung häufen (Publication Bias).

Nachteilig bei den großen Datenbanken könnte auch die fehlende Spezialisierung auf einzelne Arzneimittel oder Problembereiche (wie Interaktionen) sein. Es muss ein breites Arzneimittel- und Informationsspektrum abgedeckt werden, so dass die Informationstiefe für das einzelne Arzneimittel abnimmt.

Problematisch ist auch, dass keine Datenbank Wirkstoffe listet, bei denen keine Interaktion zu erwarten ist. So bleibt es dem Anwender überlassen, welchen Schluss er aus der Nicht-Nennung eines Wirkstoffes als potentiellen Interaktionspartner in der gewählten Datenbank zieht. Der hier durchgeführte Vergleich legt nahe, dass die Nicht-Nennung in einer Datenbank ein Interaktionspotential keineswegs ausschließt. Für den Anwender bedeutet dies jedes Mal eine umfangreiche Literaturrecherche und es ist davon auszugehen, dass Patienten dringend benötigte Arzneimittel nicht erhalten, da eine potentielle Interaktion nicht eindeutig ausgeschlossen werden kann. Unter der Voraussetzung einer regelmäßigen Aktualisierung kann dieses Problem mit der hier vorgelegten Interaktionsdatenbank umgangen werden.

Die Autoren der ABDA-Datenbank waren bei der neueren Version der Datenbank ebenfalls bemüht, handlungsbasierte Informationen zu geben. Dass sie damit dem Wunsch der Anwender nachgeben, wird in einer Publikation zum Thema beschrieben [88]. Allerdings fehlen in der Datenbank nach wie vor konkrete Handlungsanweisungen.

5.1.2 Eigenschaften der potentiellen Interaktionspartner

Zusätzlich zu den Angaben zu den potentiellen Interaktionen wurden zum besseren Verständnis und leichter Aufbereitung in den Konsensusgesprächen weitere Informationen eingepflegt.

Der überwiegende Anteil der potentiellen Interaktionspartner (81%, n=303) verstärkt die Wirkung von Phenprocoumon und/oder erhöht das Blutungsrisiko. Das erhöhte Blutungsri-

siko in der VKA-Therapie wird von den behandelnden Ärzten am meisten gefürchtet [54]. Deshalb wird dieser Gruppe potentieller Interaktionspartner auch in der Literatur die wesentlich größere Bedeutung beigemessen und Erkenntnisse zu mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergehende Interaktionen werden häufiger publiziert [65]. Nur knapp 10% (n=36) der potentiellen Interaktionspartner schwächen die Wirkung des Phenprocoumons ab. Hierbei handelt es sich meist um pharmakokinetische Interaktionen (CYP-Induktion). Insgesamt ist der Anteil der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen ähnlich groß (37% vs. 44%). Erstaunlich ist, dass bei immerhin 15% der Interaktionspartner die Art der Interaktion noch nicht bekannt ist. Fast alle aufgeführten Interaktionspartner (90%) sind in Deutschland verschreibungspflichtig. Dies stellt den Arzt bei der Verordnung unter große Verantwortung, bietet jedoch den Vorteil, dass der Patient nur wenige Möglichkeiten hat, ohne Wissen seines Arztes interagierende Arzneimittel einzunehmen. Problematisch sind die nicht-steroidalen Antiphlogistika, die alle in mehr oder weniger starkem Ausmaß zur Erhöhung des gastrointestinalen Blutungsrisikos führen. Hier ist eine gründliche Aufklärung des Patienten wichtig, er muss über die Gefahren der Komedikation und auch über die „versteckten“ Wirkstoffe (zum Beispiel ASS in Thomapyrin®) informiert werden. Der klinisch-pharmazeutisch-tätige Krankenhausapotheker, der Thrombosedienst und auch die öffentliche Apotheke können hierzu einen wichtigen Beitrag leisten. In der Universitätsmedizin Mainz erhalten Patienten, die auf ein VKA eingestellt werden, bereits seit 1995 eine intensive Beratung durch einen Krankenhausapotheker. Im Rahmen dieser „Marcumar®-Beratung“ werden Patienten über Wirkungen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen der VKA-Therapie aufgeklärt. Dieser Service wird sowohl von den behandelnden Ärzten als auch von den Patienten gerne angenommen und ist ein wichtiger Beitrag zur Erhöhung der Therapiesicherheit [89].

5.1.3 Konsensusbewertung der potentiellen Interaktionspartner

Wie auch bei der Interaktionsliste der niederländischen Thrombosedienste und der ABDA-datenbank war ein Expertenteam für die Bewertung, Klassifizierung und Angabe von Empfehlungen zu den potentiellen Interaktionspartnern verantwortlich. Die potentiellen Interaktionspartner wurden vom Expertenteam auf Grundlage der vorher zusammengetragenen Daten in insgesamt 5 verschiedene Schweregrade und Klassen klinischer Relevanz eingeteilt. Diese Einteilung entspricht einem Kompromiss zwischen den unterschiedlichen Einteilungen der beiden Versionen der ABDA-Datenbank (Unterteilung in 4 bzw. 6 Schwere-

grade). Durch die Einordnung in 5 verschiedene Stufen sollte eine differenzierte Betrachtung des Interaktionsrisikos ermöglicht und gleichzeitig ausreichende Übersichtlichkeit gewährleistet werden. Die in den verwendeten Quellen beobachtete Überbewertung sollte so verhindert werden. Bei der Einteilung zeigte sich jedoch, dass diese Anzahl dem Expertenteam nicht genügte, mit dem Schweregrad „niedrig-mittel“ wurde eine Zwischenstufe eingeführt. Als besonders schwerwiegend wurden bei der Einstufung Interaktionen (pharmakodynamisch und/oder pharmakokinetisch) mit den Arzneimitteln angesehen, deren gleichzeitige Einnahme das Blutungsrisiko stark erhöhen würde. Darüberhinaus wurden alle potentiellen Interaktionspartner mit erwiesenem Einfluss auf die CYP-Enzyme (induzierend oder inhibierend) besonders kritisch betrachtet. Eine alleinige Konkurrenz um den Metabolismus am selben CYP-Enzym mit reinen CYP-Substraten wurde als weniger problematisch erachtet. Bei der Klassifizierung wurden die pharmakologischen Kenntnisse der Pharmazeuten und die langjährige klinische Erfahrung des Spezialisten berücksichtigt. Die große Anzahl an Wirkstoffen erforderte mehrere Beratungstermine. Um die Beurteilung zu vereinfachen und eine Konsistenz der Ergebnisse zu erreichen, wurden einzelne Wirkstoffgruppen immer innerhalb einer Sitzung komplett durchgesprochen.

Die Methode wurde nicht validiert, eine Überprüfung durch Dritte fand nicht statt. Zur Überprüfung der Richtigkeit erfolgten eine sorgfältige Protokollierung der Gespräche, die retrospektive Protokollbegutachtung und eine abschließende Plausibilitätskontrolle der getroffenen Aussagen. Dazu wurde eine Überprüfung der Übereinstimmung mit den pharmakologischen Eigenschaften des potentiellen Interaktionspartners und ein weiterer Abgleich mit den Informationen der Quellen durchgeführt. Die Beschlüsse der vorangehenden Sitzung wurden den Teilnehmern vor jedem neuen Gespräch zur Überprüfung ausgehändigt.

Als weitere Überprüfung diente die im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls vorgestellte Anwendungsbeobachtung. Sie wurde auf Grundlage der ausgearbeiteten Interaktionsdatenbank durchgeführt. Dadurch konnte der Einfluss der mit Schweregrad „hoch“ und „sehr hoch“ eingestuften potentiellen Interaktionspartner auf die Phenprocoumon-Dosis nachgewiesen werden. Patienten, bei denen während der Phenprocoumon-Therapie eines dieser Arzneimittel an- oder abgesetzt bzw. dessen Dosis geändert wurde, hatten ein signifikant erhöhtes relatives Risiko ($p < 0,001$) für Phenprocoumon-Dosisanpassungen gegenüber dem Gesamtkollektiv.

Die erste Bewertung des Expertenteams umfasste 345 potentielle Interaktionspartner. Die Zahl der Wirkstoffe, für die keine Handlung als erforderlich angesehen wurde (Schweregrad des Interaktionspartners „kein“ oder „niedrig“), lag mit einem Anteil von 54% deutlich über der in den Ausgangsdaten. Diese Reduktion der Zahl an potentiellen Interaktionspartnern ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Seidling et al., wo es gelang durch entsprechende Algorithmen die Zahl an Warnmeldungen zu Statin-Interaktionen in einem CDSS um 55% zu reduzieren [90].

Für 40% der Wirkstoffe konnten konkrete Hinweise zur Handhabung der potentiellen Interaktion gegeben werden. Als kontraindiziert wurden 6% der Wirkstoffe (n=20) eingestuft. Dies entspricht gegenüber der ABDA-Datenbank einer Verdoppelung des relativen Anteils und einer Verdreifachung der Zahl an potentiellen Interaktionspartnern.

Nicht genannt in der ABDA-Datenbank war beispielsweise die Süßholzwurzel, deren Interaktionspotential genauso fraglich ist wie die Notwendigkeit des Einsatzes, weswegen sich in diesem Fall das Expertenteam für die sichere Variante der Vermeidung in der Komedikation entschied. Auch die Einstufung von Dabigatran mit „Überwachung/ Anpassung nötig“ war dem Expertenteam zu unsicher. Es stufte die gleichzeitige Einnahme von Phenprocoumon und Dabigatran als Kontraindikation ein.

Mit Hilfe der Analyse der pharmakokinetischen Parameter sollte eine Bewertung des Interaktionspotentials der einzelnen Vertreter der Gyrasehemmer, der SSRI und der HIV-Therapeutika ermöglicht werden.

Für die Gyrasehemmer wurde abschließend auf eine wirkstoffspezifische Unterteilung der erforderlichen Handlungen verzichtet. Der Einfluss eines Infektes und die Störung der Darmflora auf die Gerinnung und die Vitamin K-Resorption wurde als bedeutender erachtet als eventuelle pharmakokinetische Interaktionen über die CYP-Enzyme. Dass Gyrasehemmer das Blutungsrisiko in der VKA-Therapie erhöhen, zeigen auch Ergebnisse anderer Studien [91;92]. Levofloxacin hatte ein höheres Interaktionsrisiko als Ciprofloxacin (OR 4,4 vs. 2,74) [91]. Allerdings ist der kausale Zusammenhang der Einnahme von Gyrasehemmern und dem vermehrten Auftreten von Blutungen bis jetzt nicht endgültig geklärt. Die Angaben in der Literatur sind nicht eindeutig [93]. Darüber hinaus beziehen sich die Literaturangaben lediglich auf Warfarin, das Interaktionsrisiko von Phenprocoumon ist nicht bekannt.

Für die SSRI war keine abschließende Beurteilung des Interaktionsrisikos möglich. Aufgrund ihres Wirkmechanismus führen alle SSRI in mehr oder weniger starkem Ausmaß zu

einem erhöhten Blutungsrisiko. Die tatsächliche klinische Relevanz wird kontrovers diskutiert [75-78;80;94].

Auch für die Gruppe der HIV-Therapeutika konnte keine abschließende Beurteilung durchgeführt werden. Die Schwierigkeit liegt in der Polymedikation der Patienten. In der Regel wird eine Tripel-Therapie durchgeführt [95]. Bei den nicht selten auftretenden Resistenzen muss die HIV-Medikation immer wieder angepasst werden. Dies führt zu einem sehr schlecht einschätzbaren individuellem Gesamtrisiko. Deshalb besteht in der HIV-Therapie grundsätzlich erhöhte Aufmerksamkeitspflicht und eine sorgfältige Überwachung des Patienten in allen Phasen der Therapie ist unerlässlich. Eine Beurteilung der einzelnen Wirkstoffe unabhängig voneinander könnte den Anwender irreführen und wäre grob fahrlässig. Bei dieser Patientengruppe sollte der Einsatz von NMH erwogen werden.

5.1.4 Handlungsorientierte Interaktionsdatenbank - Bedeutung und Ausblick

Die endgültige Version mit den enthaltenen Handlungsanweisungen wurde von jedem Teilnehmer individuell korrigiert und etwaige nachträgliche Anmerkungen eingefügt. Da die Ausgangsdaten als sehr zuverlässig einzustufen sind, kann von einem hohen Maß an Sicherheit und Richtigkeit ausgegangen werden. Eine nachfolgende, unabhängige Begutachtung der Endversion durch ein zweites Expertenteam könnte zur Absicherung dienen. Bis jetzt erfordert die fehlende Validierung der Handlungsanweisungen einen gewissenhaften Umgang mit den vorliegenden Hinweisen. Sie besitzen lediglich einen Empfehlungscharakter und entbinden den Anwender nicht von der Verantwortung, die von ihm zu ergreifenden Maßnahmen sorgfältig abzuwägen. Dabei ist zu beachten, dass bei den vorgeschlagenen Handlungen stets nur die Interaktion zwischen Phenprocoumon und genau einem definierten Interaktionspartner berücksichtigt wurde. Bei eventuell bestehender Polymedikation müssen beim klinischen Management der Interaktion stets alle Arzneimittel des Patienten berücksichtigt werden. Dies gilt sowohl für die hier entwickelte, als auch die als Informationsgrundlage dienenden Datenbanken.

Bei den empfohlenen Handlungen handelt es sich um praxisnahe Empfehlungen, die dem Anwender in Abhängigkeit von dem zeitlichen Zusammenhang der Einnahme des potentiellen Interaktionspartners und Phenprocoumon konkrete Handlungsanweisungen zum klinischen Management der Interaktion liefern. Dabei hat das vorliegende zeitliche Szenario einen entscheidenden Einfluss auf die zur Reduktion des Interaktionsrisikos erforderliche

Maßnahme. Inwieweit die strikte Unterscheidung zwischen den Szenarien in der Praxis möglich ist, muss sich zeigen. In einer prospektiv angelegten Interaktionsstudie könnte das Outcome zweier Patientenkollektive (mit und ohne Angabe einer Handlungsempfehlung bei Einnahme eines potentiellen Interaktionspartners) verglichen werden. Als Outcomeparameter könnten die prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich und die TTR bestimmt werden. Durch sorgfältige Dokumentation der erforderlichen Wochendosen von Phenprocoumon könnte sogar das Ziel der Entwicklung eines Dosierungsalgorithmus zur prospektiven Dosisanpassung bei der Gabe eines interagierenden Arzneimittels erreicht werden. Die Prüfung hätte an einem großen Patientenkollektiv zu erfolgen, wie es beispielsweise im Thrombosedienst Mainz zu finden ist.

Darüberhinaus könnte die hier durchgeführte Anwendungsbeobachtung mit anderen Definitionen für potentielle Interaktionspartner weitergeführt werden. Dadurch könnte der Einfluss der verschiedenen Schweregrade differenziert betrachtet und die Ergebnisse der Konsensusbeurteilung bestätigt werden.

Auch beim Abgleich der hier zusammengestellten Daten mit der neueren Datenbank „Ameli“ – Stand 09/2010 zeigte sich der Trend zur handlungsorientierten Interaktionsdatenbank. Hier werden Hinweise zum „klinischen Management“ potentieller Interaktionen gegeben. Jedoch finden sich von den 374 Wirkstoffen in der Endversion bei 278 keine Informationen zu einer potentiellen Interaktion mit Phenprocoumon in Ameli, dies entspricht einem Anteil von 75%. Dazu gehören 55 Wirkstoffe, bei denen der Schweregrad der Interaktion vom Expertenteam mit „hoch“ bzw. „sehr hoch“ eingestuft wurde. Auch sind die gegebenen Hinweise nicht immer hilfreich. Bei Levothyroxin findet sich zum Beispiel die Angabe „potentiell klinisch relevante mittelschwere Interaktion“, die den Anwender weitestgehend im Unklaren lässt. Bei einigen wenigen Wirkstoffen finden sich jedoch schon praktischere Hinweise, wie die Empfehlung zur INR-Kontrolle bei Ciclosporin und sogar der Vermerk eines fehlenden Interaktionspotentials bei Pantoprazol.

Einen ersten Versuch zur Spezialisierung einer Datenbank auf bestimmte Arzneimittel ist „psiac online“ von Hiemke et al. [96]. Diese Datenbank bietet Informationen zum Interaktionspotential von Psychopharmaka und ist online verfügbar. Die Monographien enthalten Hinweise zu Effekt und Mechanismus der Interaktion. Vom jeweiligen Autor wird eine „Bewertung“ vorgenommen und eine „Vorgehensweise“ zum Interaktionsmanagement empfohlen. Ein Ausbau dieser Datenbanken wäre wünschenswert. Wichtig wäre auch die Erstellung weiterer spezialisierter, handlungsorientierter Interaktionsdatenbanken für ande-

re „critical dose drugs“ mit hohem Interaktionsrisiko, wie zum Beispiel Digoxin oder das Immunsuppressivum Ciclosporin.

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, die in der Fachinformation gegebenen Informationen zum Interaktionspotential von Phenprocoumon zu überarbeiten. Zum einen sollten alle potentiell interagierenden Arzneimittel namentlich genannt und nicht pauschalisiert in Wirkstoffgruppen angegeben werden. Des Weiteren sollte eine Abstufung des Interaktionsrisikos in Schweregrade vorgenommen und eine Handlungsempfehlung gegeben werden. Dies könnte analog der Aufarbeitung zu den UAW tabellarisch unter Angabe der beteiligten Organe dargestellt werden.

Durch die Verwendung einer elektronischen Datenbank mit integrierten Interaktionswarnmeldungen soll die Zahl auftretender Interaktionen beziehungsweise deren negative Auswirkungen vermindert werden. Die Verwendung tatsächlich relevanter Interaktionen in der Datenbank vermeidet ein Information-Overload des Anwenders [97;98]. Durch eine Weiterführung der Recherchen könnten noch mehr Arzneistoffe ohne Interaktionspotential aufgenommen und dem Anwender die Informationssuche erleichtert werden.

Das Risiko für den einzelnen Patienten muss auch anhand der patientenindividuellen Gesamtsituation, Alter und Komorbiditäten abgeschätzt werden. Mit der Einbindung der handlungsorientierten Interaktionsdatenbank in ein CDSS könnte dies vereinfacht werden. Das ideale CDSS würde solche Faktoren bei einem Vorschlag zum klinischen Management der Interaktion bereits berücksichtigen [99].

Feldstein et al wiesen nach, dass die Einführung eines elektronischen Warnhinweis-Systems für die Verordnung von Warfarin, die Verschreibungsrate interagierender Komedikation signifikant senken kann [100]. Zudem können automatisierte adverse-drug-event-alert-Systeme die Liegedauer verkürzen, Therapiekosten vermindern und die Mortalitätsraten senken [101]. Weitere Untersuchungen zeigten, dass Ärzte den CDSS positiv gegenüberstehen, wobei die Akzeptanz des CDSS vom einzelnen System abhängt [102]. Ob auch diese Datenbank Akzeptanz findet und damit zur Erhöhung der Therapiesicherheit beitragen kann, kann sich erst nach der Etablierung zeigen.

Der aktuelle Trend zu pflanzlichen Arzneimitteln, Nahrungsergänzungsmitteln und exotischen Nahrungsmitteln mit großem, teilweise noch unbekanntem Interaktionspotential [41;43;103;104] erfordert darüber hinaus eine kontinuierliche Fortbildung des pharmazeutischen/medizinischen Fachpersonals und eine intensive Kommunikation mit dem Patienten.

Der Einsatz dieser Interaktionsdatenbank ist in erster Linie für die Mitarbeiter der Universitätsmedizin gedacht, geplant ist eine Verknüpfung der Datenbank mit dem PortaVita® System. Auch für die Gerinnungssprechstunde soll sie als Hilfsmittel dienen. Im Rahmen der durch einen Apotheker durchgeführten Arzneimittelanamnese wird bereits auf diese Datenbank zurück gegriffen.

5.2 Epidemiologische Untersuchung von Einflussfaktoren für die Häufigkeit von Dosisanpassungen bei der Phenprocoumon-Therapie

5.2.1 Studienablauf

Bei der durchgeführten Studie handelte es sich um eine reine Anwendungsbeobachtung, zu keinem Zeitpunkt wurde in die Therapie der Patienten eingegriffen. Dadurch war es möglich, den Therapiealltag zu betrachten und Rückschlüsse aus den tatsächlich vorliegenden Gegebenheiten zu ziehen.

Da sich der Thrombosedienst zu Beginn der Studie erst in der Anlaufphase befand, konnte die geplante Fallzahl nicht erreicht werden, so dass die gewünschte Power von 80% unterschritten wurde. Die Zahl an auswertbaren INR-Kontrollterminen pro Patient lag allerdings mit im Median 11 (Interaktionsgruppe: 15; Kontrollgruppe: 9) INR-Kontrollterminen pro Patient über der erwarteten Zahl von 10 INR-Kontrollterminen.

Nachteil der reinen Anwendungsbeobachtung war die geringe Zahl dokumentierter Interaktionen. Ob alle relevanten Interaktionen dokumentiert wurden, ist fraglich. Hier weist das Studiendesign einige potentielle Fehlerquellen auf. Zum einen sind aufgrund der komplizierten Datenerfassung durch mehrere Personen (Patient => händige Dokumentation eines Mitarbeiters des Thrombosedienstes => PortaVita®-Dateneingabe durch einen Mitarbeiter des Thrombosedienstes => eigentliche Datenerfassung für Anwendungsbeobachtung) Übertragungsfehler nicht auszuschließen. So kann es sein, dass wichtige Interaktionspartner oder das Absetzen beziehungsweise die Dosisanpassung eines potentiell interagierenden Arzneistoffes nicht korrekt bzw. gar nicht erfasst wurden.

Zum anderen stellt der Patient selbst als „Informationsübermittler“ eine große Fehlerquelle dar. So sind die Angaben zur Selbstmedikation oft nicht vollständig. Viele Patienten sehen besonders die pflanzliche Komedikation als irrelevant an [105], so dass sie es nicht für

erforderlich halten, den behandelnden Arzt oder in diesem Fall den Thrombosedienst über die Einnahme zu informieren.

Dass dies auch auf die Patienten dieser Anwendungsbeobachtung zutrifft, zeigt der Fall einer Patientin, die ihre Depressionen mit Johanniskraut therapierte, ohne den Thrombosedienst davon in Kenntnis zu setzen. Die Auswirkung auf den INR-Verlauf und die erforderliche Wochendosis wurden als Fallbeschreibung im Juli 2009 als Poster veröffentlicht (s. Anhang 7).

Der gewählte primäre Zielparameter dieser Untersuchung, nämlich die Zahl der Dosisanpassungen bei der gleichzeitigen Einnahme potentiell interagierender Arzneistoffe, ist stark von den Angaben der Patienten abhängig. Wurde der Thrombosedienst nicht oder nicht vollständig durch den Patienten über Veränderungen der Medikation informiert, konnten diese nicht in die Auswertung einbezogen werden.

Die Gruppenzuteilung wurde bewusst so gewählt, dass nur Patienten, bei denen die potentiell interagierende Begleitmedikation im Beobachtungszeitraum an- bzw. abgesetzt oder deren Dosis geändert wurde, der Interaktionsgruppe zugeteilt wurden. Entscheidend für das Auftreten eines Interaktionsrisikos ist die Veränderung, da metabolische Interaktionen am CYP-System (z. Bsp. Johanniskraut) oder auch pharmakodynamische Interaktionen (z. Bsp. Schilddrüsenhormone) nur bei Veränderungen relevant werden. Bei bestehender Komedikation mit einem potentiellen Interaktionspartner hat sich bereits ein konstantes Gleichgewicht aus Einfluss durch die Interaktion und verordneter VKA-Dosis ausgebildet. So konnten die zahlreichen Patienten, die bereits stabil auf ihre Komedikation eingestellt waren (z. Bsp mit Levothyroxin), wie Patienten ohne potentielle Interaktionspartner betrachtet werden.

In den bei der Fallzahlplanung berücksichtigten Studien [36;63-65] wurde bei jeder Einnahme eines potentiell interagierenden Arzneistoffs von einem Interaktionsrisiko ausgegangen, ungeachtet des zeitlichen Zusammenhangs zwischen der Einnahme des VKAs und der Komedikation. Eine Abstufung hinsichtlich unterschiedlicher Schweregrade erfolgte in diesen Untersuchungen ebenfalls nicht. Dadurch blieb der Anteil der in dieser Untersuchung beobachteten Interaktionen unter dem erwarteten Wert von 50% und betrug rund 20%.

Die Bestimmung der Leber- und Nierenfunktion gestaltete sich schwierig, da viele Patienten der zusätzlichen Blutentnahme skeptisch gegenüberstanden. Wenn sie der Studienteilnahme zugestimmt hatten, so war es nahezu unmöglich den Zeitplan einzuhalten. Urlaube

oder andere patientenindividuelle Gegebenheiten (zum Beispiel schwierige Blutentnahme) behinderten den Ablauf. Aufgrund von Zeitmangel der Mitarbeiter des Thrombosedienstes oder Vergessen der fälligen Blutentnahme entfielen weitere Untersuchungen. Die ständige Anwesenheit des Apothekers wäre erforderlich gewesen, um die Mitarbeiter des Thrombosedienstes an die Blutentnahmen zu erinnern.

5.2.2 Demografische und klinische Daten des Patientenkollektivs

Bei den Patienten des Thrombosedienstes handelte es sich überwiegend um ältere Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten. Zwei Drittel der Patienten litten an einer der 5 dokumentierten Grunderkrankungen Diabetes, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Hyperthyreoidismus oder maligne Erkrankung. 15 der 116 Patienten (14%) hatten eine eingeschränkte bis stark eingeschränkte Nierenfunktion. Da es sich beim Leiter des Thrombosedienstes um einen bekannten Gerinnungsspezialisten handelt, wurden hauptsächlich „schwere“ Fälle, also Patienten mit bekanntermaßen schlecht einzustellenden INR-Werten und teilweise massiver Blutungsanamnese an den Thrombosedienst überwiesen. Somit hatten alle Patienten ein hohes Grundrisiko für Therapiekomplicationen und bei schlecht einzustellenden INR-Werten auch für erforderliche Dosisanpassungen.

Auffällig ist der wesentlich höhere Anteil an Patienten mit gestörter Schilddrüsenfunktion und malignen Erkrankungen in der Interaktionsgruppe. Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür liegt in der zu Grunde liegenden Interaktionstabelle. Sie beinhaltet unter anderem die Thyreostatika Carbimazol und Thiamazol, sowie einige Zytostatika und den in der Therapie und Sekundärprophylaxe des Mammakarzinoms eingesetzten Aromatasehemmer Tamoxifen. Durch die in der Interaktionstabelle enthaltenen Arzneimittel selbst fand demnach eine Verschiebung hin zu multimorbiden, schwer einzustellenden Patienten statt.

Der mittlere Altersunterschied von 4 Jahren zwischen den beiden Gruppen kann zufällig sein. Es besteht allerdings die Möglichkeit, dass auch hier die Interaktionstabelle zu einer Selektion geführt hat, da die Zahl eingenommener Arzneimittel und damit auch die Wahrscheinlichkeit einer Interaktion mit dem Alter zu nimmt.

Die höhere Zahl an Diabetes-Patienten in der Vergleichsgruppe und Bluthochdruckpatienten in der Interaktionsgruppe hingegen scheint eher zufällig. Üblicherweise für diese Erkrankung eingesetzte Arzneimittel befinden sich nicht in der Interaktionsliste.

Patienten mit einem INR-Zielbereich von 2,0-2,5 befanden sich lediglich in der Vergleichsgruppe. Dieser Zielbereich wurde aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos (durch Komedikation mit ASS und Clopidogrel im hohen Alter) oder der Vorbeugung eines thromboembolischen Ereignisses bei einem jungen Patienten mit bekannter genetischer Prädisposition (Faktor-V-Leiden-Mutation) gewählt. Bei diesem engen Zielbereich ist davon auszugehen, dass die Patienten schwerer einzustellen sind als Patienten mit einem weiter gefassten Zielbereich.

5.2.3 Einfluss von potentiellen Interaktionen auf die Häufigkeit der Dosisanpassungen

Beim alleinigen Vergleich der Mittelwerte der erforderlichen Dosisanpassungen zeigt sich bereits ein Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Interaktionsgruppe waren deutlich mehr Dosisanpassungen um 10%- und 20% erforderlich, als in der Vergleichsgruppe. Nicht ganz ins Bild passt die Tatsache, dass die maximale Zahl von Dosisanpassungen jeweils in der Vergleichsgruppe erforderlich war. Beide Werte sind derselben Patientin zuzuordnen, die bei insgesamt 44 auswertbaren INR-Messungen 29 bzw. 32 Dosisanpassungen bedurfte. Es handelte sich um eine 82-jährige, adipöse (BMI 35,3) Patientin, die neben Diabetes, Bluthochdruck, Hyperthyreose unter einem Mamma-Karzinom (derzeit ohne Therapie) litt. Darüber hinaus hatte sie im Beobachtungszeitraum mehrere fiebrige Infekte und klagte nahezu bei jedem Kontrolltermin über anhaltende Durchfälle. Die Mitarbeiter des Thrombosedienstes vermuteten zusätzlich mangelnde Compliance. Die Gesamtsituation ist als Ursache für die extremen INR-Schwankungen und häufigen Dosisanpassungen anzunehmen.

Im Median der relativen Häufigkeit an INR-Werten im Zielbereich waren die Interaktions- und die Kontrollgruppe nicht unterschiedlich. Die Daten fasst Tabelle 5.2.3-1 zusammen. Anscheinend konnte durch die durchgeführten Dosisanpassungen der INR-ZSB der von den Interaktionen betroffenen Patienten eingehalten werden.

Tabelle 5.2.3-1 Vergleich der relativen Häufigkeit an INR-Werten im Zielbereich für Interaktions- und Kontrollgruppe

Statist. Parameter	Interaktionsgruppe	Kontrollgruppe
Median	73,30	72,70
Spannweite	83	75
Minimum	17	25
Maximum	100	100
25%-Perzentile	64	63,4
75%-Perzentile	85	85,2

Die primäre Fragestellung – ob die Zahl der Dosisanpassungen mit der Einnahme interagierender Arzneimittel in einem direkten Zusammenhang steht, kann für dieses Patientenkollektiv bejaht werden. Sowohl für die Definition der Dosisanpassung um 10% als auch um 20% sind die sich ergebenden Relativen Risiken von 1,8 [KI 1,5-2,5] bzw. 2,1 [KI 1,7-2,6] mit p-Werten $< 0,001$ signifikant von 1 verschieden. Ein Abgleich dieser Ergebnisse mit der Literatur ist nicht möglich, da es bis jetzt keine weiteren Publikationen zu diesem Thema gibt.

Auf Basis der Genanalyse und der Bestimmung des VKORC1/ CYP2C9-Genotyps laufen zahlreiche Versuche zur Vorhersage der korrekten VKA-Dosis [106-109]. Analog dazu könnte die Kenntnis des effektiven Einflusses von potentiellen Interaktionen auf den INR-Wert und die benötigte VKA-Wochendosis eine präventive Dosisanpassung ermöglichen und ein Entgleisen des INR-Wertes verhindern.

5.2.4 Einfluss von Leber- und Nierenfunktion und demografischen Faktoren auf die Häufigkeit der Dosisanpassungen

Mit Hilfe der erfassten Parameter sollten über die confirmatorische Fragestellung hinaus weitere patientenbezogene Parameter, die einen Einfluss auf die Zahl der Dosisanpassungen haben könnten, untersucht werden.

Als Parameter wurden ausgewählt:

- Leber- und Nierenfunktion

- Alter
- Komorbiditäten: Diabetes, Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Hyperthyreoidismus und maligne Erkrankungen
- Geschlecht

Die Ergebnisse der multivariablen Modelle zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen dem Risiko für ein häufigeres Auftreten von Dosisanpassungen und diesen Faktoren bestehen kann.

Leber und Nierenfunktion

Metabolismus und Elimination von Phenprocoumon erfolgen über Leber und Niere. Zudem ist die Leber der Synthese-Ort von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Zu Phenprocoumon-induzierten Lebererkrankungen existieren einige Fallberichte [110-113]. Ein Zusammenhang von Leberfunktionsstörungen mit der Inzidenz erhöhter INR-Werte wird vermutet [114]. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen benötigen um 10-20% geringere Warfarin-Dosen [115], analoge Erkenntnisse für Phenprocoumon sind nicht bekannt.

In dieser Untersuchung erwies sich das relative Risiko für eine Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung um den Faktor 1,3 erhöht. Da aber nur 7 der Patienten (6%) überhaupt eine dokumentierte Leberfunktionsstörung hatten, ist dieses Ergebnis statistisch nicht gesichert, es könnte lediglich einen Ansatz für weitere Untersuchungen darstellen.

Das relative Risiko für eine Dosisanpassung nimmt mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion zunächst zu (1,22 bei leicht und 1,47 bei eingeschränkter Nierenfunktion), fällt jedoch bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion unter den Ausgangswert auf 0,98. Dieses paradoxe Ergebnis könnte auch durch die geringe Patientenzahl verursacht sein. Eine starke Nierenfunktionseinschränkung lag nur bei 2 Patienten vor. Für die anderen beiden Stufen konnten die Daten von 39 (leicht eingeschränkte NF) bzw. 15 (eingeschränkte NF) Patienten ausgewertet werden. Die Vermutung eines kausalen Zusammenhanges liegt nahe, muss jedoch weiter untersucht werden.

Alter

Ältere Menschen benötigen zum Erreichen des Ziel-INR niedrigere VKA-Dosen als jüngere Menschen [116;117] und haben somit theoretisch ein höheres Risiko für Therapiekom-

plikationen [118], auch wenn ein erhöhtes Blutungsrisiko während der VKA-Therapie bei älteren Menschen kontrovers diskutiert wird [116;117;119;120].

Bei Betrachtung der Zunahme des relativen Risikos über die Altersgruppen bietet sich ein ähnliches Bild wie bei der Nierenfunktion. Mit zunehmendem Alter steigt es zunächst an (60-80 Jahre: 1,3; 80-85 Jahre: 2,03), um bei den Über-85-Jährigen (bei denen das größte Risiko zu erwarten wäre) wieder abzufallen. Naheliegende Begründung scheint wieder die abnehmende Patientenzahl in den höheren Altersgruppen (80-85 Jahre: n=8, 7%; 85 und älter: n=11, 10%).

Wie oben erläutert, ist es sehr wahrscheinlich, dass ältere Patienten häufigere Dosisanpassungen benötigen. Dies gilt besonders unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Nierenfunktionseinschränkungen mit erhöhtem Alter korrelieren. Die ermittelten relativen Risiken bestätigen diese These. Unabhängig davon können weitere Faktoren wie Infektanfälligkeit (vor allem im Magen-Darm-Trakt), veränderte Essgewohnheiten und ein veränderter Stoffwechsel im Alter und die damit einhergehende Änderung der Vitamin K-Aufnahme und -Synthese, die Zahl an erforderlichen Dosisanpassungen beeinflusst haben. Die Patienten der Interaktionsgruppe waren im Schnitt 4 Jahre älter als die der Kontrollgruppe, inwieweit dies das Ergebnis beeinflusst hat, lässt sich nicht beurteilen.

Komorbiditäten

Diabetes, Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Hyperthyreoidismus und maligne Erkrankungen scheinen einen Einfluss auf die Stabilität des INR-Wertes und die Häufigkeit des Auftretens negativer Ereignisse zu haben und wurden auch in anderen Studien zu ähnlichen Themen zur Charakterisierung des Patientenkollektivs herangezogen [121-125]. Die Rate an Therapiekomplicationen erhöht sich mit der Zahl der Komorbiditäten [119]. Der Einfluss der Schilddrüsenfunktion auf die Pharmakokinetik von Arzneistoffen ist bekannt [125].

Das relative Risiko einer erforderlichen Dosisanpassung steigt mit zunehmender Zahl an Komorbiditäten kontinuierlich an. Ausnahme bildete das relative Risiko für eine Dosisanpassung von 0,96 bei Patienten mit nur einer Komorbidität. Der paradox erniedrigte Wert ist höchstwahrscheinlich auf die geringe Patientenzahl zurück zu führen.

Bei Patienten, die an 4 der festgelegten Komorbiditäten leiden, beträgt das relative Risiko 3,1 und ist mit einem p-Wert <0,001 signifikant von 1 verschieden.

Mit der Zahl der Komorbiditäten steigt automatisch auch die Zahl an Arzneimitteln in der Komedikation und es ist möglich, dass viele dieser Arzneimittel zwar ein potentielles Interaktionsrisiko besitzen, ihr Schweregrad aber vom Expertenteam nicht mit „hoch“ oder „sehr hoch“ bewertet wurde und sie deshalb nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus erhalten diese Patienten oft Kombinationen mehrerer interagierender Arzneimittel, was das Interaktionsrisiko deutlich erhöht.

Zu berücksichtigen ist jedoch, dass sich die Ergebnisse dieser Fragestellung explorativ verstehen, um von einer tatsächlichen statistischen Signifikanz zu sprechen wären weitere Untersuchungen erforderlich. Eine Aufschlüsselung der einzelnen Komorbiditäten bezüglich ihres individuellen Risikos könnte weitere interessante und wichtige Ansatzpunkte liefern.

Geschlecht

Frauen haben ein höheres Risiko für Therapiekomplicationen [119] und benötigen niedrigere Phenprocoumon-Dosierungen [28]. Der Einfluss des Geschlechts auf die Zahl der erforderlichen Dosisanpassungen ist in dieser Untersuchung marginal. Zwar ist das Risiko für Männer leicht erniedrigt, aber bei keiner der beiden hier durchgeführten Auswertungen sind die Risiken für Männer und Frauen signifikant verschieden.

Unterschiedliche potentielle Einflussfaktoren auf den INR-Wert (Geschlecht, Alter, Körpergewicht, BMI, Größe, Ziel-INR, Häufigkeit der INR-Kontrollen, Interaktionen, unerwünschte Ereignisse) wurden für Warfarin auch von Griff-Lee et al. [118] untersucht. Hier kommen die Autoren zu dem Schluss, dass lediglich die tägliche Warfarin-Dosis und der erforderliche INR-Zielbereich das Risiko für sub- bzw. supratherapeutische INR-Werte erhöhen. Patienten mit niedrigen Warfarin-Dosen und einem INR-Zielbereich von 2,5-3,5 hatten ein 50% erhöhtes Risiko für subtherapeutische Zielbereiche.

Die hier erhaltenen Ergebnisse legen jedoch nahe, dass einige dieser Faktoren zumindest einen Einfluss auf die Häufigkeit durchgeführter Dosisanpassungen in der Phenprocoumon-Therapie haben. Anscheinend sind aufgrund der unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften von Phenprocoumon und Warfarin (längere Halbwertszeit von Phenprocoumon, höhere therapeutische Wochendosen von Warfarin) in der Phenprocoumon-Therapie andere Faktoren für eine gleichmäßige Antikoagulation relevant.

5.3 Qualitätsanalyse des Thrombosedienstes Mainz – European Treatment Center Anticoagulation

5.3.1 Untersuchungsmethode und Durchführung

Es handelte es sich um eine retrospektive Auswertung. Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist deshalb zu berücksichtigen, dass retrospektive Untersuchungen bei der Qualitätskontrolle der VKA-Therapie in der Regel schlechtere Ergebnisse erzielen als prospektive Untersuchungen [126]. Bei den für diese Auswertung gewählten Parametern handelt es sich um harte Parameter. Zu erfassende Kriterien wie Alter, INR-Werte oder Zeit bis zum Erreichen des Zielbereiches sind objektiv, unabhängig von der Aussage der Patienten und wenig fehlerbehaftet. Dahingegen stellt die Angabe der Komedikation durch den Patienten eine größere potentielle Fehlerquelle dar.

Da die Daten in ihrer ursprünglichen Form (im System PortaVita®) nicht ausgewertet werden konnten, mussten sie zunächst in Microsoft Office Excel® 2007 und im Anschluss in SPSS® Version 19.0 für Windows® übertragen werden. Die primäre Erfassung der Daten erfolgte grundsätzlich von einer anderen Person als die sekundäre Datenübertragung zur Auswertung. Unverständliche oder fehlende Daten konnten unter Umständen nicht vollständig ergänzt werden, da der Zeitraum zwischen Erfassung und Übertragung der Daten zu groß war. Somit sind Fehler bei der Datenübertragung sowie Fehler durch mangelnde oder falsche Informationen trotz sorgfältiger Überprüfung der eingegebenen Daten nicht vollständig auszuschließen.

Die Kriterien für den Übergang aus der Einstellungsphase in die stabile Phase wurden sehr eng gewählt, um eine negative Verzerrung durch die 60% neu einzustellenden Patienten zu vermeiden. Dies führte dazu, dass die Daten einiger Patienten nicht ausgewertet werden konnten, da die Patienten die stabile Phase nicht erreichten. Eine weniger strikte Definition hätte die auswertbare Zahl an INR-Werten in der stabilen Phase erhöht.

5.3.2 Demografische und klinische Daten des Patientenkollektivs

Bei den im Thrombosedienst behandelten Patienten handelte es sich größtenteils um „kritisches“ Patientengut, mit einem hohen Altersdurchschnitt (über 65% > 60 Jahre, 11% > 85 Jahre). Fast alle Patienten litten an Komorbiditäten, insbesondere an Bluthochdruck, Herz-

insuffizienz, malignen Erkrankungen, Hyper- und Hypothyreose. Lediglich bei einem Fünftel (22%) der Patienten mit vorliegenden Angaben lag keine Einschränkung der Nierenfunktion vor. 23 Patienten (20%) erfuhren während der VKA-Therapie ein An- oder Absetzen bzw. eine Dosisanpassung eines Arzneimittels, das zuvor als potentieller Interaktionspartner von Phenprocoumon mit den Schweregraden „hoch“ bzw. sehr hoch eingestuft worden war.

Alle diese Faktoren können ein erhöhtes Risiko für eine instabile bzw. problematische INR-Wert-Einstellung darstellen [33;127] und die Qualitätskennzahlen negativ beeinflusst haben. Darüber hinaus kann mangelnde Compliance die VKA-Therapie nachhaltig beeinträchtigen [128]. Die Compliance der Patienten wurde in dieser Studie nicht untersucht, so dass auch diese die Qualitätskennzahlen negativ beeinflusst haben kann. Drei Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da trotz der intensiven Bemühungen der Mitarbeiter die offensichtlich ungenügende Compliance der Patienten nicht verbessert werden konnte. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, die die stabile INR-Wert-Phase nie erreichten, darunter ein Patient mit bekanntem Alkoholabusus, dessen Therapie vorzeitig beendet werden musste.

Eine geringe Wochendosis ist assoziiert mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit subtherapeutischer INR-Werte [118]. Eine um 50 Prozent erhöhte Wahrscheinlichkeit wird für Warfarin-Dosen von weniger als 6 mg/Tag genannt. Eine äquivalente pharmakologische Wirkung erreicht man mit 2,5 mg Phenprocoumon [129], also knapp einer Tablette pro Tag. In dieser Studie hatten mehr als 70% aller Patienten eine mediane Wochendosis von weniger als 7 Tabletten; bei fast der Hälfte der Patienten (47%) lag sie bei 5 Tabletten oder darunter.

Ein weiterer kritischer Faktor ist die gerinnungshemmende Komedikation der Patienten. Insgesamt nahmen 55% der Patienten (n=64) zusätzlich Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder beides ein. Auch wenn diese Kombinationstherapie in bestimmten Fällen indiziert ist und sie das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber der Monotherapie reduzieren kann, ist sie mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden [37;130]. Für diese Patienten stellen supratherapeutische INR-Werte ein besonderes Risiko dar.

Das betrachtete Patientenkollektiv war mit lediglich 118 Patienten relativ klein. Dies wurde durch den langen Beobachtungszeitraum weitestgehend kompensiert, so dass eine repräsentative Zahl an Messungen (1607) und Patientenjahren (> 50) ausgewertet werden konnten.

5.3.3 Qualitätskennzahlen

Die kontinuierliche Verbesserung der VKA-Therapie ist aus vielen Gründen erforderlich. Im Vordergrund steht der Grundgedanke, jedem Patienten eine sichere und effektive Therapie zukommen zu lassen. Sicherheit und Effektivität der VKA-Therapie sind vor allem dann beeinträchtigt, wenn sich der INR-Wert außerhalb des Zielbereiches befindet [119;120]. Durch permanente Optimierung und Verbesserung der Therapie von VKA-Patienten ist es in zahlreichen Projekten gelungen, die Sicherheit und Effektivität zu erhöhen [50;56;67;131-134]. Dazu zählen häufigere Kontrollen, Patientenselbstmanagement, Patientenschulungen und die Betreuung der Patienten in spezialisierten Zentren.

Zur Beurteilung der Betreuungsqualität des Thrombosedienstes Mainz wurden verschiedene Qualitätskennzahlen ausgewertet. Mit den erzielten Ergebnissen zwischen 69% aller INR-Werte im Zielbereich bzw. einer prozentualen Häufigkeit von 87,5% aller INR-Werte im erweiterten Zielbereich und einer TTR [%] von 80% sind international als Benchmark anerkannte Ergebnisse erreicht worden. Auf Grundlage der hier verwendeten Definitionen (Einstellungsphase, erweiterter therapeutischer Bereich) und mit Hilfe der hier vorgestellten Formeln zur Berechnung der Kennzahlen in Microsoft Excel® wurden an einem Subkollektiv weitere Untersuchungen durchgeführt [135]. Hier sollte die Betreuungsqualität bei Patienten mit (n=29) und ohne (n=29) pharmazeutische Betreuung über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten ermittelt werden. Die Kennzahlen für Patienten mit pharmazeutischer Betreuung sind mit den hier ermittelten vergleichbar (TTR=77%, %INR im ZSB=76%). Patienten in der Kontrollgruppe schnitten mit einer TTR von 53% und einer prozentualen Häufigkeit der INR-Werte im ZSB von 50% signifikant schlechter ab. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass die Daten von 11 Patienten in der Kontrollgruppe, die im Beobachtungszeitraum die stabile Phase nicht erreichten, in die Auswertung einbezogen wurden (TTR=0%). Dies führte gegenüber der hier durchgeführten Untersuchung zu einer negativen Verzerrung des Ergebnisses.

Inwieweit Patienten in Deutschland von einem Thrombosedienst profitieren, kann nur indirekt beurteilt werden, da hier kein direkter Vergleich mit dem regulären Betreuungsmodell (durch den Hausarzt) erfolgte. Die ermittelten Kennzahlen legen jedoch nahe, dass sich die Qualität der Therapie gegenüber dem herkömmlichen Modell keinesfalls verschlechtert, sondern verbessert hat.

5.3.3.1 Prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich

Die prozentuale Häufigkeit der gemessenen INR-Werte im Zielbereich ist die am häufigsten verwendete Qualitätskennzahl in der Beurteilung der Betreuungsqualität von VKA-Patienten [136]. Sie ist einfach und schnell zu ermitteln. Ein Richtwert für diese Qualitätskennzahl ist allerdings nicht definiert. Da wenige aussagekräftige Studien vorliegen und die Angaben zu den Ermittlungsmethoden (Bestimmung des Mittelwerts oder des Medians, individueller Patient oder Gesamtkollektiv) oft fehlen, ist ein Vergleich mit publizierten Kennzahlen schwierig. Sind diese Angaben vorhanden, wird deutlich, wie sehr sich die einzelnen Untersuchungen hinsichtlich der Ermittlungsmethoden unterscheiden.

Der Vorteil dieser Kennzahl liegt in der einfachen Bestimmung. Die Ermittlung kann sowohl für den einzelnen Patienten als auch für eine ganze Betreuungseinheit durchgeführt werden. Allerdings kommt es leicht zur Häufung von Werten außerhalb des Zielbereiches, da beim Auftreten extratherapeutischer INR-Werte häufigere INR-Messungen durchgeführt werden, was die Qualitätskennzahl negativ beeinflussen kann.

Eine andere Methode mit ähnlichem Ansatz stellt das „cross-section-of-the-files“ [137] dar. Hier werden alle in einer Betreuungseinheit (z.Bsp. einer ac) erfassten INR-Werte zu einem Stichtag analysiert und als Qualitätskennzahl genutzt. Diese Methode ist besonders geeignet für große, spezialisierte Kliniken. Es lassen sich ohne aufwändige Datensammlung Ergebnisse erzielen, die bei genügend großem Patientenkollektiv repräsentativ sind. Für ein kleines Kollektiv (wie in dieser Untersuchung) wäre diese Methode nicht empfehlenswert, da Patienten, die sich zum ausgewählten Zeitpunkt noch in der Einstellungsphase befinden, das Ergebnis stark negativ beeinflussen könnten.

Bei den publizierten Ergebnissen anderer Untersuchungen mit unterschiedlichen Ermittlungsmethoden schwankt diese Qualitätskennzahl zwischen 48% bei der Betreuung durch den Hausarzt und 75% in einer Anticoagulation Clinic mit Betreuung durch einen Apotheker [133]. Bei einem Vergleich der Betreuung von Hausarzt und Anticoagulation Clinic erhielten Chiquette et al. Werte von 35 vs. 50% [56]. Griffin et al. versuchten einen Zusammenhang der Betreuungsqualität mit der Art der Patientenaufklärung (Schulung einzeln oder in Gruppen) zu ermitteln. Hier lagen 59 bzw. 57% der gemessenen INR-Werte im Zielbereich [134]. In der Betreuung von Phenprocoumon-Patienten in einer AC oder als (geschulte) Selbstmesser ermittelten Gadisseur et al. je nach Modell Kennzahlen von 62-74% der INR-Werte im Zielbereich [50].

Vor diesem Hintergrund ist das hier vorliegende Ergebnis mit Werten zwischen 69% (individueller Zielbereich, Gesamtkollektiv) und 88% (erweiterter Zielbereich, individueller Patient) sicherlich positiv zu bewerten.

5.3.3.2 Time in Therapeutic Range (TTR)

Die Interpolationsmethode geht von einer linearen Entwicklung des INR-Wertes zwischen zwei Messzeitpunkten aus. In dieser Annahme liegt der größte Nachteil der Methode, da es sich bei dem physiologischen INR-Zeitverlauf nicht um ein statisches Modell mit kontinuierlichem, linearem Verlauf handelt. Von Vorteil ist, dass INR-Werte, die nur geringfügig außerhalb des Zielbereiches liegen (zum Beispiel 3,1 bei Zielbereich 2-3), nicht so stark ins Gewicht fallen, wie bei Ermittlung der prozentualen Häufigkeit der gemessenen INR-Werte im Zielbereich. So würden bei einem Patienten, der bei Termin 1 einen INR von 2,2 (im Zielbereich) und bei Termin 2 zehn Tage später einen Wert von 3,1 (außerhalb des Zielbereiches) hat, nach Methode „%INR im Zielbereich“ nur 50% seiner Werte innerhalb des Zielbereiches liegen. Berechnet man jedoch die TTR, so war der Patient neun von zehn Tagen - also 90% der Zeit - im Zielbereich. Da sich diese Methode mittlerweile in den Fachkreisen durchgesetzt hat, ist ein Vergleich dieser Qualitätskennzahl des Thrombosedienstes Mainz mit publizierten TTR auch wesentlich leichter als bei den Ergebnissen der Methode „%INR im Zielbereich“. Die Ergebnisse variieren von 37% TTR bei Betreuung durch einen Hausarzt bis hin zu 82% TTR bei Betreuung durch eine Anticoagulation Clinic (allerdings mit erweitertem therapeutischen Bereich, +/- 0,2). Für die Phenprocoumon-Therapie werden TTR von 50-75% berichtet [50;66]. Somit liegt die TTR im Thrombosedienst Mainz mit 77% für das Patientenkollektiv bzw. 80% für den individuellen Patient im oberen Feld. Das von Kaatz durch einen Literaturvergleich ermittelte TTR-Benchmark-Ziel von 66% [136] wurde problemlos erreicht.

5.3.3.3 Vergleich der Qualitätskennzahlen (TTR [%] und prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich [%])

Dass die Wahl der Qualitätskennzahl (TTR, prozentuale Häufigkeit aller INR-Werte im Zielbereich), die Bestimmungsmethode (individuelle Patienten, Gesamtkollektiv, cross-section of the files; lineare Interpolation oder anderes Modell), das Studiendesign, das Patientenkollektiv, das Betreuungsmodell (Hausarzt (UC), spezialisierte Klinik (AC), Selbstmesser, Selbstmanagement), der festgelegte (therapeutische) Zielbereich und das

verwendete Antikoagulans, einen entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis der Qualitätsanalyse in der VKA-Therapie haben, zeigten van Walraven et al. 2006 [126]. In einem systematischen Review verglichen die Autoren die Ergebnisse von insgesamt 67 Studien, in denen die Betreuungsqualität von VKA-Patienten mit den Qualitätskennzahlen TTR [%] oder prozentuale Häufigkeit aller INR-Werte im Zielbereich dargestellt wurde. Durch die Verwendung einer linearen Interpolationsmethode (wie die TTR [%]) zur Kennzahl-Ermittlung werden grundsätzlich bessere Ergebnisse erzielt als bei der Verwendung anderer Methoden. Patienten, die selbst ihre INR-Werte messen und die VKA-Wochendosis selbst festlegen (Selbstmanagement), erreichen eine TTR von 72%. Bei Patienten ohne Selbstmanagement liegt die TTR bei 63%. Die Ergebnisqualität bei Warfarin-Patienten liegt mit einer TTR von 60% unter der von Acenocoumarol (68%) und anderen VKA (70%, VKA nicht näher definiert).

Auch bei Fihn et al. [66] sowie bei Gadisseur et al. [50] werden mit Phenprocoumon bessere Qualitätsergebnisse erzielt als bei der Anwendung von Acenocoumarol, was die Autoren auf die längere Halbwertszeit des Phenprocoumons (bis zu 170 h) zurück führen. Hier spielt höchstwahrscheinlich die Compliance eine wichtige Rolle, da Arzneimittel mit langer Halbwertszeit eine ausgelassene Dosis eher „verzeihen“, als Arzneimittel mit kurzer Halbwertszeit.

Tabelle 5.3.3-1 fasst beispielhaft die Ergebnisse einiger Qualitätsanalysen mit unterschiedlichen Betreuungsmodellen zusammen. In fast allen Studien, in denen beide Qualitätskennzahlen berechnet wurden, liegt die TTR [%] höher als die prozentuale Häufigkeit aller INR-Werte im Zielbereich. Die Spanne beträgt 1,1% (75,1% und 74%) für Patienten mit INR-Selbstmanagement [50] und 16% (51% und 35%) für durch Hausärzte betreute Patienten [56]. Auch im Thrombosedienst Mainz lag zwischen den unterschiedlichen Qualitätskennzahlen und deren Bestimmungsmethoden eine Spanne von rund 10% zwischen dem besten (80%, TTR für das Gesamtkollektiv) und dem schlechtesten (69%, INR im Zielbereich für das Gesamtkollektiv) Ergebnis. Bei der Ermittlung der TTR wurden höhere Werte erzielt, als bei der Bestimmung der Prozentzahl der INR-Werte im Zielbereich. Diese Beobachtung traf bei jeder der gewählten Vergleichsmethoden zu. Sowohl beim Vergleich der Ergebnisse für das Gesamtkollektiv (Differenz: 6,8%), als auch beim Vergleich der medianen Werte des individuellen Patienten (Differenz: 7,6%) lag die TTR% über dem prozentualen Anteil der INR-Werte im Zielbereich. Die Subtraktion beider Werte (TTR

[%] - INR im Zielbereich[%]) für jeden einzelnen Patienten spiegelte dies mit einem medianen Differenzbetrag von 2,8 wider.

Ursache hierfür kann zum einen der oben beschriebene Vorteil der TTR bei Werten mit geringer Abweichung vom INR-Zielbereich, zum anderen die Vermeidung der negativen Verzerrung durch häufigere Messungen bei INR-Werten außerhalb des Zielbereiches (siehe Kapitel 5.3.3.1) sein.

Allerdings erzielt die Ermittlung der TTR [%] nicht bei jedem Patienten bessere Ergebnisse als die Bestimmung des prozentualen Anteils der INR-Werte im Zielbereich. Bei einem Patienten lag die TTR [%] 37% unter der Zahl der INR-Werte im Zielbereich. Dieses Phänomen lässt sich nur durch große zeitliche Abstände zwischen zwei Kontrollterminen erklären, die dazu führen, dass sich der Zeitraum außerhalb des Zielbereiches stark verlängert. Da die Bestimmung der Zahl der INR-Werte im Zielbereich wesentlich einfacher durchzuführen ist, wäre es sicherlich von Vorteil, wenn sich die TTR [%] direkt aus diesem Wert berechnen ließe. Mittels des zweiseitigen Tests auf Korrelation nach Pearson konnte zwar eine signifikante Korrelation (Niveau 0,01) zwischen beiden Werten festgestellt werden, jedoch war es nicht möglich, eine direkte lineare Abhängigkeit zwischen beiden Methoden herzustellen. Der Ansatz zur Ermittlung einer linearen Abhängigkeit zwischen beiden Werten müsste an weiteren Modellen, die zusätzliche Faktoren (Abstand zwischen den Messungen, genetische Disposition, patientenindividuelle Gegebenheiten) berücksichtigen, fort geführt werden.

Eine weiteres Problem beim Vergleich von Qualitätskennzahlen aus unterschiedlichen Studien liegt in den landesabhängigen INR-Zielbereichen, so sind in den Niederlanden weitere Zielbereiche als in Deutschland definiert (2,0-3,5 und 2,5-4,0 [138]), was bei einer analogen Auswertung zwangsläufig zu besseren Ergebnissen führen muss. Mit der zusätzlichen Berücksichtigung eines erweiterten therapeutischen Zielbereiches sollte für den Thrombosedienst Mainz eine Vergleichsmöglichkeit geschaffen werden. Durch eine Variation im Zielbereich (Erweiterung um +/- 0,2) verbesserte sich bei Griffin et al. [134] die prozentuale Häufigkeit aller INR-Werte im Zielbereich um 14% (73% und 59%). Auch für die Patienten des Thrombosedienstes Mainz verbesserte sich diese Qualitätskennzahl bei Bezug auf den erweiterten Zielbereichs um mehr als 10%. Bei einer Steigerung des Prozentsatzes von 69% auf 82% (=13%) für das Gesamtkollektiv bzw. von 73% auf 88% (=14%) für den individuellen Patienten ist das Ergebnis mit den von Griffin et al. publizierten Ergebnissen vergleichbar.

Tabelle 5.3.3-1 Übersicht über publizierte TTR und Anteil der INR-Werte im Zielbereich (ZSB) ausgewählter Publikationen

Referenz	Jahr	Betreuungsmodell (Besonderheit)	VKA	Patientenzahl [n]	TTR [%]	% INR im Zielbereich [%]
[133]	2008	FP	W	40	k.A.	48
		AC			75	
[134]	2009	Betreuung in Gruppen	W	28	k.A.	59
		individuelle Betreuung		108	k.A.	56,6
		Betreuung in Gruppen (INR-ZSB +/- 0,2)		28	k.A.	73
		individuelle Betreuung (INR-ZSB +/- 0,2)		108	k.A.	71,9
[139]	2009	Selbstmanagement	k.A.	62	k.A.	72,9
		AC (Ziel INR 2,5-4,5)			k.A.	53,9
[67]	2003	FP (INR-ZSB +/- 0,2)	W	109	76	k.A.
		AC (INR-ZSB +/- 0,2)		112	82	k.A.
[52]	2005	FP	W	3322	55,2	k.A.
		telefonischer Betreuungsservice		3322	63,5	k.A.
[126]	2006	Selbstmanagement	k.A.	50208	71,5 vs.	k.A.
		Kein Selbstmanagement			63,1	k.A.
		Lineare Interpolation	k.A.	50208	64,1	k.A.
		andere Interpolationsmethode			61,8	k.A.
		W	W	60,1	k.A.	
		A	A	50208	68,4	k.A.
andere VKA	An-dere	70,1	k.A.			

Referenz	Jahr	Betreuungsmodell (Besonderheit)	VKA	Patienten- zahl [n]	TTR [%]	% INR im Ziel- bereich [%]
[56]	1998	FP	W	145	51	35
		AC		183	64	50,4
[50]	2003	Selbstmesser, dosiert durch AC	P	34	69,3	72,9
		Selbstmesser, Selbstdosierer		31	75,1	74,0
		AC, zusätzliches Patienten- Training		51	69	63
		AC		108	66,3	62,1
		Selbstmesser, dosiert durch AC		18	55,6	53,7
		Selbstmesser, Selbstdosierer		16	56,5	51,7
		AC, zusätzliches Patienten- Training		9	62,1	51,3
		AC		53	57,8	51,8
[66]	2003	AC (INR-ZSB 2,5-3,5)	A	15.901	44	39
		AC (INR-ZSB 3,0-4,0)			40	34
		AC (INR-ZSB 2,5-3,5)			50	45
		AC (INR-ZSB 2,5-3,5)	P	6277	50	45
		AC (INR-ZSB 3,0-4,0)			50	44
		AC (INR-ZSB 3,0-4,0)				

(FP=Family Physician, AC=Anticoagulation Clinic, W=Warfarin, P=Phenprocoumon,
A=Acenocoumarol, k.A.=keine Angaben)

5.3.4 Dauer der NMH-Therapie, Zeit bis zum Erreichen des Zielbereichs und Messintervalle

Die Dauer der NMH-Therapie als Qualitätsmerkmal der VKA-Therapie darzustellen scheint zunächst ungewöhnlich und es existieren keine vergleichbaren Daten anderer Untersuchungen. Mit Tagestherapiekosten von 5-10 Euro je nach Präparat ist die NMH-Therapie jedoch ein wichtiger Kostenfaktor, der nicht vernachlässigt werden darf. Hinzu kommt die weit verbreitete Angst der Patienten vor der subkutanen Verabreichung. Somit lassen sich mit der Reduktion der NMH-Therapiedauer zum einen Kosten reduzieren und zum anderen die Lebensqualität und Compliance der Patienten verbessern.

Die Dauer der NMH-Therapie ist abhängig von der Zeit bis zum Erreichen des INR-Zielbereiches, da das NMH als überlappender Schutz erst abgesetzt werden kann, wenn der INR-Zielbereich erreicht ist. Im Vergleich der Mediane wird das NMH einen Tag vor dem Erreichen des INR-Zielbereiches abgesetzt. Dies und die ermittelte Zeitdifferenz in der 25% und 75%-Perzentile zwischen dem Absetzen des NMHs und dem Erreichen des Ziel-INR lässt sich dadurch erklären, dass den Patienten bei einem INR knapp unterhalb des Zielbereiches (zum Beispiel 1,9 bei Ziel 2,0-3,0) mitgeteilt wird, dass das NMH am nächsten Tag abzusetzen ist, der nächste Kontrolltermin aber oft erst ein bis drei Tage später stattfindet. Somit wird der erste INR-Wert im Zielbereich oft nach Beendigung der NMH-Therapie gemessen.

Die Ergebnisse zur Dauer der NMH-Therapie und der Zeit bis zum Erreichen des Zielbereichs im Benchmark zu bewerten, ist mangels Vergleichsdaten nicht möglich. Jedoch scheint eine NMH-Therapie von 8 Tagen im Hinblick auf die Latenzzeit von Phenprocoumon plausibel. Eine weitere Verkürzung wäre kaum möglich, ohne den Patienten dem Risiko eines zu hohen INR-Wertes durch zu hohe Anfangsdosen auszusetzen.

Die Intervalle zwischen den INR-Messungen sind mit maximal 24 Tagen sehr kurz und ein wichtiges Merkmal für eine hohe Betreuungsqualität. Inwieweit die daraus entstehenden Personal- und Materialkosten kosteneffektiv sind, müsste in weiteren Untersuchungen geklärt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass durch häufigere Kontrolltermine eine bessere Einstellung der Patienten erreicht werden kann und dass bei gut eingestellten Patienten wesentlich seltener nachteilige Ereignisse auftreten [34]. Dies kann die Folgekosten unerwünschter Ereignisse senken und die Wirtschaftlichkeit erhöhen.

Dass eine Verringerung des Abstands zwischen zwei Kontrollterminen die Qualität der Therapie erhöht, zeigten Shalev et al 2007. In Abhängigkeit vom Kontrollintervall änderte sich die TTR signifikant [140]. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das Intervall zwischen zwei Kontrollterminen maximal drei Wochen betragen sollte. Mit einem medianen Abstand von 11 Tagen wird dieses Ziel im Thrombosedienst Mainz erreicht.

Fortlaufende Untersuchungen am Thrombosedienst Mainz sollten angestrebt werden, um im Rahmen einer Trendanalyse gleichbleibende oder verbesserte Therapiequalität zu dokumentieren und bei sich verschlechternden Qualitätskennzahlen rechtzeitig eingreifen zu können. Eine direkte Auswertung der Daten aus dem verwendeten Dokumentationssystem PortaVita® würde dies erleichtern und könnte Übertragungsfehler ausschließen helfen.

5.4 Zukunft der VKA-Therapie

Die VKA-Therapie verursacht geringe Kosten. In den USA lagen die Jahrestherapiekosten (inklusive Monitoring) für Warfarin im Jahr 2005 bei 216-288 US\$ pro Patient [141]. Eine niederländische Untersuchung aus dem Jahr 2001 nennt Jahrestherapiekosten (inklusive Monitoring) von 239 – 312 Euro pro Patient [142]. Bei Patienten mit Vorhofflimmern entfallen 65% der Kosten für das Gesundheitssystem auf hämorrhagische und ischämische Komplikationen und nur 35% auf die (VKA-)Therapie des Vorhofflimmerns. Der Kostenanteil für schlecht eingestellte Patienten liegt mit 42% deutlich über dem der gut eingestellten Patienten 33% [143]. Durch den gezielten Einsatz von Warfarin in der Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern können die Kosten für medizinische Behandlungen pro Patient um 9836 US\$/Jahr gesenkt werden [144]. Demgegenüber stehen die hohen Therapiekosten bei Blutungskomplikationen unter der Therapie [145]. Somit kann eine effektive und sichere VKA-Therapie das Gesundheitssystem entlasten.

Trotz der neueren Entwicklung auf dem Markt der oralen Antikoagulantien mit der Einführung der Wirkstoffe Dabigatran und Rivaroxaban spielen die VKA und damit in Deutschland das Phenprocoumon weiterhin eine entscheidende Rolle in der Primär- und Sekundärprophylaxe thromboembolischer Ereignisse. Im Unterschied zu den VKA handelt es sich bei den neuen Wirkstoffen um direkt wirkende Antikoagulantien, durch Hemmung von Faktor IIa bzw. Xa. Sie bieten auf den ersten Blick einige Vorteile, wie den raschen Wirkungseintritt bei kurzer Halbwertszeit, das geringere Interaktionspotential und das breitere therapeutische Fenster [146;147]. Sie können in einer fixen Dosis gegeben werden, ein

Monitoring ist nicht erforderlich [148;149]. Doch bergen diese vermeintlichen Vorteile auch Risiken. Die geringe Halbwertszeit führt bei ausgelassenen Dosen rasch zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln, was eine hohe Compliance erforderlich macht. Allerdings könnte das fehlende Monitoring die Compliance nachteilig beeinflussen, da der Patient nicht fürchten muss, bei einer INR-Wert-Kontrolle als non-compliant aufzufallen. Zudem kann mangelnde Compliance nicht so leicht erkannt werden.

Offensichtliche Nachteile der neuen Wirkstoffe sind die fehlende Antagonisierbarkeit und die bis jetzt höheren Kosten. Die reinen Tagestherapiekosten betragen ca 5,50€ also 2000 €/Patient/Jahr und liegen damit deutlich über den Kosten der VKA-Therapie. Selbst unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Therapierisiken bleibt der finanzielle Vorteil der VKA bestehen [150]. Inwieweit diese Nachteile die Vorteile überwiegen, wird sich in den nächsten Jahren zeigen.

Bis jetzt besitzen weder Dabigatran noch Rivaroxaban in Deutschland die Zulassung zur Therapie bei Vorhofflimmern oder der Sekundärprophylaxe von thromboembolischen Ereignissen. Die Zulassungsstudie für Dabigatran bei VHF (RE-LY) ist jedoch beendet [151]. Seit Oktober 2010 ist Dabigatran durch die FDA für diese Indikation zugelassen [152]. Da die europäische Zulassung bei der EMA beantragt ist, ist die Einführung auf dem deutschen Markt nur noch eine Frage der Zeit.

Bis zur Etablierung des neuen Arzneimittels bleibt Phenprocoumon in Deutschland Mittel der Wahl und die kontinuierliche Verbesserung der Therapiequalität und –sicherheit unerlässlich.

6 Zusammenfassung

Entwicklung einer handlungsorientierten Interaktionsdatenbank für die Phenprocoumon-Therapie

Durch sorgfältige Recherche und intensive Beratung des Interaktionspotentials von Phenprocoumon ist es gelungen, eine anwenderfreundliche, handlungsorientierte Interaktionsdatenbank zu erstellen. Als Datengrundlage dienten bekannte und etablierte (Interaktions-) Informationsquellen wie die ABDA-Datenbank, DrugDex, die Interaktionsliste der niederländischen Thrombosedienste und die Fachinformation. Die dort enthaltenen Angaben zu potentiellen Interaktionspartnern für Phenprocoumon wurden zunächst in einer Übersichtstabelle (Version 1 der Interaktionstabelle) dargestellt. Dabei fiel die starke Diskrepanz der Informationen zu den Interaktionen zwischen den verschiedenen Datenquellen auf. Die potentiellen Interaktionen wurden von einem 3-köpfigen Expertenteam in jeweils 5 verschiedene Schweregrade und Stufen klinischer Relevanz eingeteilt und für die relevanten Interaktionen Handlungen zum klinischen Management der Interaktion vorgeschlagen.

Die entwickelte Datenbank enthält aktuell 374 verschiedene Arzneistoffe, die zu 168 Gruppen gleicher ATC-Gruppe, Schweregrad und klinischer Relevanz zusammengefasst werden konnten. Sie liefert dem Anwender Informationen zu Art und Auswirkung der Interaktion (pharmakodynamisch, -kinetisch; Wirkungsverstärkung oder –abschwächung von Phenprocoumon). Die enthaltenen Handlungsanweisungen sind beschränkt auf die klinisch relevanten Interaktionen und geben praktikable Hinweise zum klinischen Management potentieller Interaktionen. Das niederländische Vorbild der Einteilung der erforderlichen Maßnahmen in unterschiedliche Medikationsszenarien zum zeitlichen Zusammenhang zwischen der Phenprocoumon-Therapie und der Einnahme des interagierenden Arzneimittels wurde übernommen und weiter entwickelt. Die resultierende Datenbank enthält deutlich mehr potentielle Interaktionspartner als die einzelnen genutzten Informationsquellen. Gegenüber der Fachinformation mit insgesamt 250 Wirkstoffen (dort zusammengefasst zu 29 Wirkstoffgruppen und 22 namentlich aufgeführten Wirkstoffen) hat eine Steigerung auf 150% stattgefunden. Im Gegensatz zu den anderen Informationsquellen sind Arzneistoffe gelistet, die kein Interaktionspotential besitzen. Bei der geplanten Verknüpfung der Interaktionsdatenbank mit der elektronischen Datenbank Porta Vita® sollen nur relevante, das heißt handlungsfördernde potentielle Interaktionen geführt werden. So kann die in der Lite-

ratur häufig beschriebene Alert-Müdigkeit vermieden werden. Die übrigen Informationen sollten dem Anwender nur bei Bedarf auf aktive Suche zur Verfügung stehen.

Die bis jetzt fehlende Validierung erfordert einen gewissenhaften Umgang mit den vorliegenden Hinweisen. Sie entbinden den Anwender nicht von der Verantwortung, die von ihm ergriffenen Maßnahmen abzuwägen. Die auf Grundlage dieser Interaktionsdatenbank durchgeführte Anwendungsbeobachtung belegt die Relevanz der potentiellen Interaktionspartner mit den Schweregraden „hoch“ und „sehr hoch“.

Wie alle anderen Interaktionsdatenbanken bedarf die hier entwickelte Datenbank einer permanenten Aktualisierung. Der ständige Zugewinn an neuen Erkenntnissen zu bereits geführten Interaktionspartnern und die Entwicklung neuer Wirkstoffe machen ein kontinuierliches Update unumgänglich.

Epidemiologische Untersuchung von Einflussfaktoren für die Häufigkeit von Dosisanpassungen bei der Phenprocoumon-Therapie

In der Beobachtungsstudie sollte ein vermuteter Zusammenhang zwischen verschiedenen potentiellen Einflussfaktoren und der erforderlichen Anzahl an Dosisanpassungen (um 10% bzw. 20%) der Phenprocoumon-Wochendosis überprüft werden. Als primärer Zielparаметer wurde der potentielle Einflussfaktor „zusätzliche Einnahme potentiell interagierender Arzneimittel“ untersucht. Die Fragestellung wurde confirmatorisch ausgewertet. Explorativ sollte ein möglicher Einfluss der Faktoren Alter, Geschlecht, Anzahl an Komorbiditäten (Diabetes, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Hypothyreose, maligne Erkrankungen) und Leber- und Nierenfunktion geprüft werden. Dazu wurde eine nicht intervenierende Anwendungsbeobachtungsstudie an 116 Patienten des Thrombosedienstes Mainz durchgeführt. Dort erfolgten die INR-Wert-Bestimmungen und die primäre Datenerfassung in PortaVita®. Bei Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung konnten zusätzlich Leber- und Nierenfunktion der Patienten bestimmt werden. Zur Auswertung wurden die Patientendaten in Microsoft Office Excel® 2007 und SPSS® 19.0 übertragen. Fallzahlplanung und Auswertung erfolgten mittels Poisson-Regression. Für die primäre Fragestellung wurden die Patienten 2 Gruppen zugeteilt, der Interaktionsgruppe (n=23) und der Kontrollgruppe (n=93). Angaben zu Leber- und Nierenfunktion lagen bei 83 Patienten vor. Für die Einnahme neu angesetzter potentieller Interaktionspartner war das Relative Risiko für eine Dosisanpassung um 10% bzw. 20% signifikant erhöht (RR=1,8; 95%-KI=1,5-2,5 bzw. RR=2,1; 95%-KI=1,7-2,6; $p < 0,001$, Wald-Chi-Quadrat-Test). Das RR stieg ebenfalls

mit zunehmendem Alter, Zahl der Komorbiditäten, abnehmender Leber-/Nierenfunktion und bei weiblichem Geschlecht. Die in dieser Untersuchung erhaltenen Ergebnisse legen einen Zusammenhang zwischen der Zahl an Dosisanpassungen der Phenprocoumon-Wochendosis und den potentiellen Einflussfaktoren Altersgruppe, Geschlecht, Zahl an Komorbiditäten, Leber- und Nierenfunktion nahe.

Die primäre Fragestellung, ob potentielle Interaktionen einen Einfluss auf die Zahl an Dosisanpassungen haben, kann in dieser Untersuchung eindeutig bejaht werden.

Qualitätsanalyse des Thrombosedienstes Mainz – European Treatment Center Anticoagulation

Mit der durchgeführten Qualitätsanalyse ist es gelungen, das erste deutsche Zentrum zur optimierten Versorgung von VKA-Patienten hinsichtlich der Betreuungsqualität zu evaluieren und erste Daten zum internationalen Vergleich zu liefern. Es wurde eine Anwendungsbeobachtungsstudie mit 118 Patienten des Thrombosedienstes Mainz durchgeführt (1607 INR-Messungen, 18.366 Patiententage). Zur Bewertung der Versorgungsqualität wurden zwei Kennzahlen mit verschiedenen Bestimmungsmethoden ermittelt und verglichen. Diese waren „prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich“ (=prozentualer Anteil der INR-Werte im INR-ZSB) und „TTR(%)“ (=Anteil der Zeit im Zielbereich bestimmt durch lineare Regression). Die Kennzahlen wurden jeweils für das Gesamtkollektiv und den individuellen Patienten bestimmt. Darüber hinaus wurden Dauer der NMH-Therapie, Zeit bis zum Erreichen des Zielbereichs und durchschnittlicher Abstand der INR-Messungen ermittelt.

Die Kennzahl TTR (%) lieferte bessere Ergebnisse als die prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im ZSB, die Berechnung für den individuellen Patienten bessere als die für das Gesamtkollektiv (TTR: 80%/77%; %-INR im ZSB: 73%/69%). Die NMH-Therapie dauerte im Median 8 Tage, der Zielbereich wurde nach 7 Tagen erreicht und das mediane Messintervall betrug 11 Tage. Die ermittelten Kennzahlen von 69% aller gemessenen INR-Werte im Zielbereich und einer TTR für den individuellen Patienten von 80% können dem internationalen Vergleich durchaus standhalten. Beim Vergleich der Qualitätskennzahlen mit anderen Untersuchungen müssen jedoch beeinflussende Parameter wie Art und Berechnung der Kennzahl, verwendetes VKA (in publizierten Studien überwiegend Warfarin) und zu Grunde liegende INR-Zielbereiche berücksichtigt werden.

Inwieweit Patienten in Deutschland von einem Thrombosedienst profitieren, kann nur indirekt beurteilt werden, da hier kein direkter Vergleich mit dem regulären Betreuungsmodell (durch den Hausarzt) erfolgte. Die ermittelten Kennzahlen legen jedoch nahe, dass sich die Qualität der Therapie gegenüber dem herkömmlichen Modell keinesfalls verschlechtert, sondern verbessert hat.

7 Quellenverzeichnis

1. DAM H, Vitamin K, its discovery, biochemistry and application in medicine. *J.Mt.Sinai Hosp.N.Y.* 12:961-70: 961-970, 1946.
2. Holst WF, Halbrook ER, A "scurvy-like" disease in chicks. *Science.* 77: 354, 1933.
3. Toon S, Heimark LD, Trager WF, and O'Reilly RA, Metabolic fate of phenprocoumon in humans. *J.Pharm.Sci.* 74: 1037-1040, 1985.
4. Beinema M, Brouwers JR, Schalekamp T, Wilffert B, Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Thromb.Haemost.* 100: 1052-1057, 2008.
5. Bristol-Meyers Squibb. Fachinformation Coumadin® 5 mg. 2008.
6. Haustein KO, Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral anticoagulants, especially phenprocoumon. *Semin.Thromb.Hemost.* 25: 5-11, 1999.
7. Roche. Fachinformation Marcumar®. 2008.
8. Rietbrock, N, Staib, AH, Loew, D, *Klinische Pharmakologie - Arzneitherapie.* Steinkopff Verlag Darmstadt, 2001.
9. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E, The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126: 204S-233S, 2004.
10. Oldenburg J, Seidel H, Potzsch B, Watzka M, New insight in therapeutic anticoagulation by Coumarin derivatives. *Hamostaseologie.* 28: 44-50, 2008.
11. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D, Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest.* 119: 8S-21S, 2001.
12. Alberio L, Die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten. *Therapeutische Umschau* 60: 5-9, 2003.
13. Siegenthaler W, *Klinische Pathophysiologie.* Georg Thieme Verlag, 2006.
14. Hein L, Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmer. In: *Arznei-rundungsreport 2009*, Herausgeber: Schwabe U, Paffrath D. Springer-Verlag, 2009.
15. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C, Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 18: 349-355, 1991.
16. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators, The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N.Engl.J.Med.* 323: 1505-1511, 1990.

17. Oger E, Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb.Haemost.* 83: 657-660, 2000.
18. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB, Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 22: 983-988, 1991.
19. Bauersachs, R., Breddin H.K., Moderne Antikoagulation; Probleme des Bewährten, Hoffnung auf das Neue. *Der Internist* 45: 717-26, 2004.
20. Abu Abed M, Huy TD, Chenot J-F, Vormfelde SV, Orale Antikoagulanzen. *Deutsche Apotheker Zeitung* 32: 3618-3622, 2010.
21. Schinzel H, Antithrombotika und Fibrinolysetherapie in Internistische Therapie 2010/2011 von Wolf. Weihrauch, 2010.
22. Hirsh J, Poller L, Deykin D, Levine M, Dalen JE, Optimal therapeutic range for oral anticoagulants. *Chest.* 95: 5S-11S, 1989.
23. Torn M, Algra A, Rosendaal FR, Oral anticoagulation for cerebral ischemia of arterial origin: high initial bleeding risk. *Neurology.* 57: 1993-1999, 2001.
24. Torn M, van der Meer FJ, Rosendaal FR, Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy: effects on the risk of hemorrhage and thromboembolism. *Arch.Intern.Med.* 164: 668-673, 2004.
25. Torn M, Cannegieter SC, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR, Optimal level of oral anticoagulant therapy for the prevention of arterial thrombosis in patients with mechanical heart valve prostheses, atrial fibrillation, or myocardial infarction: a prospective study of 4202 patients. *Arch.Intern.Med.* 169: 1203-1209, 2009.
26. Bauer J, Sieber CC, Antikoagulation bei älteren Menschen-Anticoagulation de la personne agée. *Schweiz Med Forum* 4: 824-831, 2004.
27. MEDA Pharma GmbH & Co.KG. Fachinformation Marcumar®. 2010.
28. Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM, Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest.* 127: 2049-2056, 2005.
29. Geisen C, Luxembourg B, Watzka M, Toennes SW, Sittinger K, Marinova M, von AN, Lindhoff-Last E, Seifried E, Oldenburg J, Prediction of phenprocoumon maintenance dose and phenprocoumon plasma concentration by genetic and non-genetic parameters. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 67: 371-381, 2011.
30. John JM, Herrington DM, Maintenance warfarin dose varies according to two haplotypes of the vitamin K epoxide reductase gene. *Future.Cardiol.* 2: 29-32, 2006.

31. Sconce E, Khan T, Mason J, Noble F, Wynne H, Kamali F, Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb.Haemost.* 93: 872-875, 2005.
32. Kirkwood TB, Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb.Haemost.* 49: 238-244, 1983.
33. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133: 160S-198S, 2008.
34. Lane DA, Lip GY, Maintaining therapeutic anticoagulation: the importance of keeping "within range". *Chest.* 131: 1277-1279, 2007.
35. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E, A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb.Haemost.* 69: 236-239, 1993.
36. Gasse C, Hollowell J, Meier CR, Haefeli WE, Drug interactions and risk of acute bleeding leading to hospitalisation or death in patients with chronic atrial fibrillation treated with warfarin. *Thromb.Haemost.* 94: 537-543, 2005.
37. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C, Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch.Intern.Med.* 170: 1433-1441, 2010.
38. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE, Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am.J.Med.* 116: 651-656, 2004.
39. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyak K, Stocklin E, Vermeer C, Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood.* 104: 2682-2689, 2004.
40. Leung VW, Shalansky SJ, Lo MK, Jadusingh EA, Prevalence of use and the risk of adverse effects associated with complementary and alternative medicine in a cohort of patients receiving warfarin. *Ann.Pharmacother.* 43: 875-881, 2009.
41. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E, Duan W, Koh HL, Zhou S, Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs.* 65: 1239-1282, 2005.
42. Borrelli F, Izzo AA, Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *AAPS.J.* 11: 710-727, 2009.
43. Coxeter PD, McLachlan AJ, Duke CC, Roufogalis BD, Herb-drug interactions: an evidence based approach. *Curr.Med.Chem.* 11: 1513-1525, 2004.

44. De Abajo FJ. Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting. 18, 203-206. 2004. WHO Drug Information.
45. WHO Uppsala Monitoring Centre. The importance of pharmacovigilance. (Safety Monitoring of medicinal products.). 2002.
46. ISDB EU. Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz. Wie sich die Sicherheit von Arzneimitteln verbessern lässt. 2005. International Society of Drug Bulletins.
47. Berthold H, Schott G., Müller-Oehrlinghausen B., Pharmakovigilanz: Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft. 1. 2005. AVP-Sonderheft der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.
48. Ansell JE, Patel N, Ostrovsky D, Nozzolillo E, Peterson AM, Fish L, Long-term patient self-management of oral anticoagulation. Arch.Intern.Med. 155: 2185-2189, 1995.
49. du Breuil AL, Umland EM, Outpatient management of anticoagulation therapy. Am.Fam.Physician. 75: 1031-1042, 2007.
50. Gadisseur AP, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, van den Besselaar AM, Sturk A, Rosendaal FR, Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands: a randomized clinical trial. Arch.Intern.Med. 163: 2639-2646, 2003.
51. Penning-van Beest FJ, Koerselman J, Herings RM, Quantity and quality of potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands. Pharm.World Sci. 29: 671-675, 2007.
52. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ, Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. Chest. 127: 1515-1522, 2005.
53. Tangelder MJ, Algra A, Lawson JA, Hennekes S, Eikelboom BC, Optimal oral anticoagulant intensity to prevent secondary ischemic and hemorrhagic events in patients after infrainguinal bypass graft surgery. Dutch BOA Study Group. J.Vasc.Surg. 33: 522-527, 2001.
54. Kutner M, Nixon G, Silverstone F, Physicians' attitudes toward oral anticoagulants and antiplatelet agents for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. Arch.Intern.Med. 151: 1950-1953, 1991.
55. Ansell JE, Optimizing the efficacy and safety of oral anticoagulant therapy: high-quality dose management, anticoagulation clinics, and patient self-management. Semin.Vasc.Med. 3: 261-270, 2003.
56. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI, Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. Arch.Intern.Med. 158: 1641-1647, 1998.

57. ABDATA Pharma-Daten-Service. ABDA-Datenbank. 2009. DIMDI.
58. Micromedex Inc. DrugDex Information System. 2008.
59. Andeweg J and van Holten-Verzandwoort. cumarine-interacties. 2008.
<http://www.fnt.nl/artsen/interacties>, Federatie van Nederlandse Trombosediensten.
60. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS, Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch.Intern.Med.* 165: 1095-1106, 2005.
61. Arzneiverordnungsreport 2008. Herausgeber: Schwabe U, Paffrath D. Springer-Verlag, 2008.
62. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann.Intern.Med.* 130: 461-470, 1999.
63. Snaith A, Pugh L, Simpson CR, McLay JS, The potential for interaction between warfarin and coprescribed medication: a retrospective study in primary care. *Am.J.Cardiovasc.Drugs* 8: 207-212, 2008.
64. Wittkowsky AK, Boccuzzi SJ, Wogen J, Wygant G, Patel P, Hauch O, Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacotherapy* 24: 1668-1674, 2004.
65. Howard PA, Ellerbeck EF, Engelman KK, Patterson KL, The nature and frequency of potential warfarin drug interactions that increase the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 11: 569-576, 2002.
66. Fihn SD, Gadisseur AA, Pasterkamp E, van der Meer FJ, Breukink-Engbers WG, Geven-Boere LM, van ME, de Vries-Goldschmeding H, ntheunissen-Anneveld I, van't Hoff AR, Harderman D, Smink M, Rosendaal FR, Comparison of control and stability of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus phenprocoumon. *Thromb.Haemost.* 90: 260-266, 2003.
67. Wilson SJ, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E, Anderson DR, Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 19;169: 293-298, 2003.
68. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmel SE, Hennessy S, Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. *Clin.Pharmacol.Ther.* 84: 581-588, 2008.
69. Jetter A, Fuhr U, Medikamenteninteraktionen mit Chinolonen. *Pharm.U.Z.* 30: 2001.

70. Willerson JT, Eidt JF, McNatt J, Yao SK, Golino P, Anderson HV, Buja LM, Role of thromboxane and serotonin as mediators in the development of spontaneous alterations in coronary blood flow and neointimal proliferation in canine models with chronic coronary artery stenoses and endothelial injury. *J.Am.Coll.Cardiol.* 17: 101B-110B, 1991.
71. de Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D, Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 319: 1106-1109, 1999.
72. Layton D, Clark DW, Pearce GL, Shakir SA, Is there an association between selective serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding? Results from a cohort study based on prescription event monitoring in England. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 57: 167-176, 2001.
73. Dalton SO, Johansen C, Mellekjaer L, Norgard B, Sorensen HT, Olsen JH, Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch.Intern.Med.* 163: 59-64, 2003.
74. Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RM, Leufkens HG, Egberts AC, Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch.Intern.Med.* 164: 2367-2370, 2004.
75. Picksak G, Honer zu SC, Stichtenoth DO, SSRI-associated bleeding risk. *Med Monatsschr.Pharm.* 33: 217-218, 2010.
76. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS, Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J.Clin.Psychiatry.* 71: 1565-1575, 2010.
77. Limke KK, Shelton AR, Elliott ES, Fluvoxamine interaction with warfarin. *Ann.Pharmacother.* 36: 1890-1892, 2002.
78. Yap KB, Low ST, Interaction of fluvoxamine with warfarin in an elderly woman. *Singapore Med.J.* 40: 480-482, 1999.
79. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C, Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin.Ther.* 30: 1206-1227, 2008.
80. Teichert M, Visser LE, Uitterlinden AG, Hofman A, Buhre PJ, Straus S, De Smet PA, Stricker BH, Selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 10-2125, 2011.
81. Chappell J, He J, Knadler MP, Mitchell M, Lee D, Lobo E, Effects of duloxetine on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin at steady state in healthy subjects. *J.Clin.Pharmacol.* 49: 1456-1466, 2009.

82. Schulman S, Inhibition of warfarin activity by ribavirin. *Ann.Pharmacother.* 36: 72-74, 2002.
83. Egger S, Drewe J, Interactions of cardiac and antiretroviral medication. *Herz.* 30: 493-503, 2005.
84. Bergk V, Haefeli WE, Gasse C, Brenner H, Martin-Facklam M, Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions: a comparison with evidence from the literature. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 61: 327-335, 2005.
85. Shah VS, Weber RJ, Nahata MC, Contradictions in contraindications for drug-drug interactions. *Ann.Pharmacother.* 45: 409-411, 2011.
86. Bergk V, Gasse C, Rothenbacher D, Loew M, Brenner H, Haefeli WE, Drug interactions in primary care: impact of a new algorithm on risk determination. *Clin.Pharmacol.Ther.* 76: 85-96, 2004.
87. Ash JS, Sittig DF, Campbell EM, Guappone KP, Dykstra RH, Some unintended consequences of clinical decision support systems. *AMIA.Annu.Symp.Proc.* 26-30, 2007.
88. Zagermann-Muncke P, Neue Interaktionsklassifikation-ABDA-Datenbank als Wegweiser im Wechselwirkungsdschungel. *Pharm.Ztg.*, 2/2009.
89. Goldinger A, Therapie mit Cumarinderivaten Teil 2: Beratung stationärer Marcumar-Patienten. *Krankenhauspharmazie* 17: 277-284, 1996.
90. Seidling HM, Storch CH, Bertsche T, Senger C, Kaltschmidt J, Walter-Sack I, Haefeli WE, Successful strategy to improve the specificity of electronic statin-drug interaction alerts. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 65: 1149-1157, 2009.
91. Jobski K, Behr S, Garbe E, Drug interactions with phenprocoumon and the risk of serious haemorrhage: a nested case-control study in a large population-based German database. *Eur.J.Clin.Pharmacol.*, 2011.
92. Fischer HD, Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Laupacis A, Hemorrhage during warfarin therapy associated with cotrimoxazole and other urinary tract anti-infective agents: a population-based study. *Arch.Intern.Med.* 170: 617-621, 2010.
93. Carroll DN, Carroll DG, Interactions between warfarin and three commonly prescribed fluoroquinolones. *Ann.Pharmacother.* 42: 680-685, 2008.
94. Opatrny L, Delaney JA, Suissa S, Gastro-intestinal haemorrhage risks of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 66: 76-81, 2008.
95. AWMF-Leitlinien-Register, Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. *Dtsch Med Wochenschr* 134: 4-15, 2009.

96. Hiemke C, PsiaOnline-Interaktionscomputer für die Psychiatrie. Springer-Verlag GmbH, Heidelberg, 2011.
97. Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A, Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med.Care.* 40: 1161-1171, 2002.
98. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M, Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J.Am.Med.Inform.Assoc.* 13: 138-147, 2006.
99. Marcilly R, Leroy N, Luyckx M, Pelayo S, Riccioli C, Beuscart-Zephir MC, Medication Related Computerized Decision Support System (CDSS): Make it a Clinicians' Partner! *Stud.Health Technol.Inform.* 166:84-94.: 84-94, 2011.
100. Feldstein AC, Smith DH, Perrin N, Yang X, Simon SR, Krall M, Sittig DF, Ditmer D, Platt R, Soumerai SB, Reducing warfarin medication interactions: an interrupted time series evaluation. *Arch.Intern.Med.* 166: 1009-1015, 2006.
101. Piontek F, Kohli R, Conlon P, Ellis JJ, Jablonski J, Kini N, Effects of an adverse-drug-event alert system on cost and quality outcomes in community hospitals. *Am.J.Health Syst.Pharm.* 67: 613-620, 2010.
102. Magnus D, Rodgers S, Avery AJ, GPs' views on computerized drug interaction alerts: questionnaire survey. *J.Clin.Pharm.Ther.* 27: 377-382, 2002.
103. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P, Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert.Opin.Drug Saf.* 5: 433-451, 2006.
104. Shalansky S, Lynd L, Richardson K, Ingaszewski A, Kerr C, Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. *Pharmacotherapy.* 27: 1237-1247, 2007.
105. Smith L, Ernst E, PaulEwings, Myers P, Smith C, Co-ingestion of herbal medicines and warfarin. *Br.J.Gen.Pract.* 54: 439-441, 2004.
106. Burmester JK, Berg RL, Yale SH, Rottscheit CM, Glurich IE, Schmelzer JR, Caldwell MD, A randomized controlled trial of genotype-based Coumadin initiation. *Genet.Med.*, 2011.
107. Finkelman BS, Gage BF, Johnson JA, Brensinger CM, Kimmel SE, Genetic warfarin dosing: tables versus algorithms. *J.Am.Coll.Cardiol.* 57: 612-618, 2011.
108. Moreau C, Pautas E, Gouin-Thibault I, Golmard JL, Mahe I, Mulot C, Lorient MA, Siguret V, Predicting the warfarin maintenance dose in elderly inpatients at treatment initiation: accuracy of dosing algorithms incorporating or not VKORC1/CYP2C9 genotypes. *J.Thromb.Haemost.* 9: 711-718, 2011.

109. You JH, Wong RS, Waye MM, Mu Y, Lim CK, Choi KC, Cheng G, Warfarin dosing algorithm using clinical, demographic and pharmacogenetic data from Chinese patients. *J.Thromb.Thrombolysis*. 31: 113-118, 2011.
110. Cordes A, Vogt W, Dahm HH, Maier KP, Phenprocoumon-induced liver failure. *Dtsch Med Wochenschr*. 128: 1884-1886, 2003.
111. Schneider AR, Hartmann D, Arnold JC, Bohrer MH, Riemann JF, Phenprocoumon-induced necrotizing hepatitis. *Dtsch Med Wochenschr*. 126: 457-459, 2001.
112. Bux-Gewehr I, Zotz RB, Scharf RE, Phenprocoumon-induced hepatitis in a patient with a combined hereditary hemostatic disorder. *Thromb.Haemost*. 83: 799-800, 2000.
113. Bruggisser M, Terraciano L, Ratz BA, Haschke M, Liver damage in a patient treated with a vitamin K antagonist, a statin and an ACE inhibitor. *Praxis (Bern 1994)*. 99: 1259-1265, 2010.
114. Penning-van Beest FJ, van ME, Rosendaal FR, Stricker BH, Characteristics of anti-coagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb.Haemost*. 86: 569-574, 2001.
115. Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, Anderson AM, Crowley MR, Baird MF, Allon M, Beasley TM, Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. *Am.J.Kidney Dis*. 56: 823-831, 2010.
116. Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, Choodnovskiy I, Ansell J, Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann.Intern.Med*. 116: 901-904, 1992.
117. Isaacs C, Paltiel O, Blake G, Beaudet M, Conochie L, Leclerc J, Age-associated risks of prophylactic anticoagulation in the setting of hip fracture. *Am.J.Med*. 96: 487-491, 1994.
118. Griff-Lee NJ, Csako G, Chen JT, Dang DK, Rosenfeld KG, Cannon RO, Macklin LR, Wesley RA, Search for predictors of nontherapeutic INR results with warfarin therapy. *Ann.Pharmacother*. 39: 1996-2002, 2005.
119. Fihn SD, McDonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White RH, Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann.Intern.Med*. 118: 511-520, 1993.
120. Abdelhafiz AH, Wheeldon NM, Risk factors for bleeding during anticoagulation of atrial fibrillation in older and younger patients in clinical practice. *Am.J.Geriatr.Pharmacother*. 6: 1-11, 2008.
121. van den Bemt PM, Joosten P, Risselada A, van den Boogaart MH, Egberts AC, Brouwers JR, Stabilization of oral anticoagulant therapy in hospitalized patients and characteristics associated with lack of stabilization. *Pharm.World Sci*. 22: 147-151, 2000.

122. Visser LE, Penning-van Beest FJ, Kasbergen AA, De Smet PA, Vulto AG, Hofman A, Stricker BH, Overanticoagulation associated with combined use of antifungal agents and coumarin anticoagulants. *Clin.Pharmacol.Ther.* 71: 496-502, 2002.
123. Visser LE, Bleumink GS, Trienekens PH, Vulto AG, Hofman A, Stricker BH, The risk of overanticoagulation in patients with heart failure on coumarin anticoagulants. *Br.J.Haematol.* 127: 85-89, 2004.
124. Kellett HA, Sawers JS, Boulton FE, Cholerton S, Park BK, Toft AD, Problems of anticoagulation with warfarin in hyperthyroidism. *Q.J.Med.* 58: 43-51, 1986.
125. Shenfield GM, Influence of thyroid dysfunction on drug pharmacokinetics. *Clin.Pharmacokinet.* 6: 275-297, 1981.
126. van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ, Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest.* 129: 1155-1166, 2006.
127. Sawicka-Powierza J, Rogowska-Szadkowska D, Oltarzewska AM, Chlabicz S, Factors influencing activity of oral anticoagulants. Interactions with drugs and food. *Pol.Merkur Lekarski.* 24: 458-462, 2008.
128. Waterman AD, Milligan PE, Bayer L, Banet GA, Gatchel SK, Gage BF, Effect of warfarin nonadherence on control of the International Normalized Ratio. *Am.J.Health Syst.Pharm.* 61: 1258-1264, 2004.
129. van Leeuwen Y, Rosendaal FR, van der Meer FJ, The relationship between maintenance dosages of three vitamin K antagonists: acenocoumarol, warfarin and phenprocoumon. *Thromb.Res.* 123: 225-230, 2008.
130. Singh PP, Singh M, Bedi U, Molnar J, Arora R, Khosla S, Safety and efficacy of triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients needing long-term anticoagulation. *Ther.Adv.Cardiovasc.Dis.* 5: 23-31, 2011.
131. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS, A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Ann.Intern.Med.* 133: 687-695, 2000.
132. O'Shea SI, Arcasoy MO, Samsa G, Cummings SE, Thames EH, Surwit RS, Ortel TL, Direct-to-patient expert system and home INR monitoring improves control of oral anticoagulation. *J.Thromb.Thrombolysis.* 26: 14-21, 2008.
133. Garwood CL, Dumo P, Baringhaus SN, Laban KM, Quality of anticoagulation care in patients discharged from a pharmacist-managed anticoagulation clinic after stabilization of warfarin therapy. *Pharmacotherapy.* 28: 20-26, 2008.
134. Griffin BL, Burkiewicz JS, Peppers LR, Warholak TL, International Normalized Ratio values in group versus individual appointments in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *Am.J.Health Syst.Pharm.* 66: 1218-1223, 2009.

135. Zeiter B. Optimierung der Phenprocoumon-Dosierung durch intensivierete medizinisch-pharmazeutische Betreuung. 2010.
136. Kaatz S, Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. *J.Thromb.Thrombolysis*. 25: 61-66, 2008.
137. Loeliger EA, Laboratory control, optimal therapeutic ranges and therapeutic quality control in oral anticoagulation. *Acta Haematol*. 74: 125-131, 1985.
138. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2008.
139. Soliman Hamad MA, van EE, van AT, van Straten AH, Self-management program improves anticoagulation control and quality of life: a prospective randomized study. *Eur.J.Cardiothorac.Surg*. 35: 265-269, 2009.
140. Shalev V, Rogowski O, Shimron O, Sheinberg B, Shapira I, Seligsohn U, Berliner S, Misgav M, The interval between prothrombin time tests and the quality of oral anticoagulants treatment in patients with chronic atrial fibrillation. *Thromb.Res*. 120: 201-206, 2007.
141. Menzin J, Boulanger L, Hauch O, Friedman M, Marple CB, Wygant G, Hurley JS, Pezzella S, Kaatz S, Quality of anticoagulation control and costs of monitoring warfarin therapy among patients with atrial fibrillation in clinic settings: a multi-site managed-care study. *Ann.Pharmacother*. 39: 446-451, 2005.
142. Gorter JW, Oostenbrink JB, Tangelder MJ, Costs of outpatient anticoagulant treatment in patients with cerebral and peripheral arterial occlusive disease. *Thromb.Haemost*. 85: 52-56, 2001.
143. Institut für Sozialmedizin EuG. Kostenbelastung durch Vorhofflimmern in Deutschland. http://epidemiologie.charite.de/forschung/projektbereich_klinische_epidemiologie/.2008.
144. Mercaldi CJ, Ciarametaro M, Hahn B, Chalissery G, Reynolds MW, Sander SD, Samsa GP, Matchar DB, Cost efficiency of anticoagulation with warfarin to prevent stroke in medicare beneficiaries with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 42: 112-118, 2011.
145. Kim MM, Metlay J, Cohen A, Feldman H, Hennessy S, Kimmel S, Strom B, Doshi JA, Hospitalization costs associated with warfarin-related bleeding events among older community-dwelling adults. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf*. 19: 731-736, 2010.
146. Alban S, Antikoagulanzen - der steinige Weg zur Innovation. *Pharm.Ztg*. 152: 2108-2117, 2007.
147. Guay DR, Dabigatran etexilate: a possible replacement for heparinoids and vitamin K antagonists? *Hosp.Pract.(Minneap.)*. 39: 105-125, 2011.

148. Bayer Schering Pharma AG. Fachinformation Xarelto® 10 mg Filmtabletten. 2011.
149. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Pradaxa® 110 mg Hartkapseln. 2011.
150. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, Wang PJ, Turakhia MP, Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann.Intern.Med.* 154: 1-11, 2011.
151. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N.Engl.J.Med.* 361: 1139-1151, 2009.
152. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA, III, Ezekowitz MD, Jackman WM, January CT, Lowe JE, Page RL, Slotwiner DJ, Stevenson WG, Tracy CM, Jacobs AK, 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 123: 1144-1150, 2011.

8 Anlage

Anlage 1 Version 1 der Interaktionstabelle

Anlage 2 Handlungsorientierte Interaktionsdatenbank

Anlage 3 Übersicht über die wichtigsten Patientendaten der Qualitätsanalyse

Anlage 4 Übersicht über die wichtigsten Patientendaten der Anwendungsbeobachtung

Anlage 5 Patienteninformation

Anlage 6 Patienteneinwilligungserklärung

Anlage 7 Posterbeitrag zum ADKA-Kongress 2009, Darmstadt

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Orlistat	Abmagerungsmittel, excl. Diätetika	(p)	pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	obst- und gemüsereiche Ernährung, Multivit.-Präp. 2 h nach Orlistat-Einnahme, engmaschige INR-Kontrolle	n		durch Beeinflussung der VitK-Resorption	ohne Angaben	Studie an 12 gesunden Probanden zeigte keinen signifikanten Einfluss, jedoch ein Fallbericht, bis jetzt ist noch keine Einstufung möglich	poss mod	poss		0	---	a p
Metamizol	Analgetika (Andere Analgetika und Antipyretika)	p	pd		---	---			mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	gleichzeitige Gabe möglichst vermeiden, besser Diclo, Ibu, Naproxen, wenn, dann INR-Kontrolle	j	Phenylbutazon und Analoga		---		---	---		85,8	85,8	r p
Paracetamol	Analgetika (Andere Analgetika und Antipyretika)	p	pd		(mod)	(est)	steht unter Warfarin (bei Phenprocoumon nur in Kombi mit Tramadol)	INR-Anstieg nach 1-2 Wochen mit 2-4g/Tag häufige INR-Kontrolle für einige Wochen nach An- und Absetzen Patienten informieren	geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	Mittel der Wahl, bei mehr als 1500mg/d INR-Kontrollen wöchentlich	n			---		prob mod	---		23	23	a p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./ SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Phenazon	Analgetika (Andere Analgetika und Antipyretika)	p	pd		---	---			mittel- schwer	Über- wach- ung/ Anpas- sung nötig	gleichzeitige Gabe möglichst vermeiden, besser Diclo, Ibu, Naproxen, wenn, dann INR-Kontrolle	j	Phenylbutazon und Analoga		ohne Ein- fluss auf INR	der Patient soll den TD vor der Einnahme von Analgetika informieren, bei laufender Therapie mit beiden Medikame- nten und bei NSAR- Dosisan- passung sind keine Maß- nahmen (durch den TD) erforderlich, wenn möglich Alternative, Magen- schutz durch PPI oder Misoprostol	---	---		0	---	a p
Propyphenazon	Analgetika (Andere Analgetika und Antipyretika)	p	pd		mod	th		engmaschige INR- Kontrolle beim An- und Absetzen von Propyphenazon regelmäßige Kontrolle während Therapie evtl Dosisan- passung Blutungsrisi- ko (bes. GI) beachten	mittel- schwer	Über- wach- ung/ Anpas- sung nötig	gleichzeitige Gabe möglichst vermeiden, besser Diclo, Ibu, Naproxen, wenn, dann INR-Kontrolle	j	Phenylbutazon und Analoga		---		---	---		0	---	a p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Celecoxib	Analgetika (Coxib)	p	pd / pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	engmaschige INR-Kontrolle in Woche 1-2 nach An-/Absetzen, Dosis bei Bedarf anpassen	j	COX 2-Hemmer/Coxib	evtl CYP2C9-Hemmung, IA nur für Warfarin beschrieben	ohne Einfluss auf INR	der Patient soll den TD vor der Einnahme von Analgetika informieren, bei laufender Therapie mit beiden Medikamenten und bei NSAR-Dosisanpassung sind keine Maßnahmen (durch den TD) erforderlich, wenn möglich Alternative, Magenschutz durch PPI oder Misoprostol	prob. mod.	prob. poss.		21,4	21,4	r p
Etoricoxib	Analgetika (Coxib)	p	pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	engmaschige INR-Kontrolle in Woche 1-2 nach An-/Absetzen, Dosis bei Bedarf anpassen	j	COX2-Hemmer/Coxib	(hier theoret. nur erhöhtes Blutungsrisiko)	ohne Einfluss auf INR	der Patient soll den TD vor der Einnahme von Analgetika informieren, bei laufender Therapie mit beiden Medikamenten und bei NSAR-Dosisanpassung sind keine Maßnahmen (durch den TD) erforderlich, wenn möglich Alternative, Magenschutz durch PPI oder Misoprostol	---	---		36,6	36,6	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Parecoxib	Analgetika (Coxib)	p	pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	engmaschige INR-Kontrolle in Woche 1-2 nach An-/Absetzen, Dosis bei Bedarf anpassen	j	COX2-Hemmer/ Coxib		ohne Einfluss auf INR	der Patient soll den TD vor der Einnahme von Analgetika informieren, bei laufender Therapie mit beiden Medikamenten und bei NSAR-Dosisanpassung sind keine Maßnahmen (durch den TD) erforderlich, wenn möglich Alternative, Magenschutz durch PPI oder Misoprostol	---	---		0	---	r p
Acetofenac	Analgetika (NSAR)	p	pd		---	---			mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungszeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR		ohne Einfluss auf INR	der Patient soll den TD vor der Einnahme von Analgetika informieren, bei laufender Therapie mit beiden Medikamenten und bei NSAR-Dosisanpassung sind keine Maßnahmen (durch den TD) erforderlich, wenn möglich Alternative, Magenschutz durch PPI oder Misoprostol	---	---		3,8	3,8	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D			
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm	
Acemetacin	Analgetika (NSAR)	p	pd		mod	prob		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Acemetacin regelmäßige Kontrolle während Therapie evtl Dosisanpassung Blutungsrisiko (bes. GI) beachten	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungszeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR		---	---	---	---	---	---	11,9	11,9	r p
Acetylsalicylsäure	Analgetika (NSAR)	p	pd		maj	est		Komedikation sollte generell vermieden werden wenn doch häufige INR-Kontrolle ggf. Dosisanpassung Pat soll auf Blutungszeichen (bes. GI) achten zur Analgesie besser Paracetamol	schwerwiegend	Kontraindiziert	analget. Dosen sind zu vermeiden, besser Paracetamol (500-1500 mg/Tag), Ibu, Diclo oder Naproxen, niedrige Dosen unter Überwachung und nur bei Pat < 75	j	Salicylate	hochdosiert, niedrig dosiert: Überwachung/Anpassung nötig	Kontraindiziert (in analg. Dos.)	Kontraindiziert, ersetzen durch Paracetamol oder andere NSAR	prob nonc	prob		541,5	503 als TAH, 38,5 analget.	a p	
Bufexamac	Analgetika (NSAR)	p	pd		mod	th		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Bufexamac regelmäßige Kontrolle während Therapie evtl Dosisanpassung Blutungsrisiko (bes. GI) beachten	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungszeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR	nur topisch	---	---	---	---	---	---	1,4	1,4	a p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Dexibu- profen	Analgetika (NSAR)	p	pd		---	---			mittel- schwer	Über- wach- ung/ Anpas- sung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungs- zeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit- Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR		ohne Ein- fluss auf INR	der Patient soll den TD vor der Einnahme von Analgetika informieren, bei laufender Therapie mit beiden Medikame- nten und bei NSAR- Dosisan- passung sind keine Maß- nahmen (durch den TD) erforderlich, wenn möglich Alternative, Magen- schutz durch PPI oder Misoprostol	---	---		2,9	2,9	r p
Dexketo- profen	Analgetika (NSAR)	p	pd		---	---			mittel- schwer	Über- wach- ung/ Anpas- sung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungs- zeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit- Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR		ohne Ein- fluss auf INR	der Patient soll den TD vor der Einnahme von Analgetika informieren, bei laufender Therapie mit beiden Medikame- nten und bei NSAR- Dosisan- passung sind keine Maß- nahmen (durch den TD) erforderlich, wenn möglich Alternative, Magen- schutz durch PPI oder Misoprostol	---	---		2,5	2,5	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Diclofenac	Analgetika (NSAR)	p	pd		mod	th		keine gesteigerte Hypoprotrombinämie deshalb INR-Kontrolle kein Schutz vor erhöhtem Blutungsrisiko als alternative NSAR besser nicht-acetylierte Salicylate zur Analgesie Paracetamol	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungszeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR		ohne Einfluss auf INR	der Patient soll den TD vor der Einnahme von Analgetika informieren, bei laufender Therapie mit beiden Medikamenten und bei NSAR-Dosisanpassung sind keine Maßnahmen (durch den TD) erforderlich, wenn möglich Alternative, Magenschutz durch PPI oder Misoprostol	---	---		463,1	451,4 + 11,7 in Kombi mit Misoprostol	a p
Flufenaminsäure	Analgetika (NSAR)	p	pd		mod	th		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Flufenamins. regelmäßige Kontrolle während Therapie evtl Dosisanpassung Blutungsrisiko (bes. GI) beachten	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungszeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR	nur topisch	---		---	---	0	---	a p	

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Flurbiprofen	Analgetika (NSAR)	p	pd		mod	prob		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Flurbiprofen regelmäßige Kontrolle während Therapie evtl Dosisanpassung Blutungsrisiko (bes. GI) beachten	mittel-schwer	Über-wachung/Anpas-sung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungs-zeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR	nur in Lutschtabletten /Augentropfen	ohne Ein-fluss auf INR	der Patient soll den TD vor der Einnahme von Analgetika informieren, bei laufender Therapie mit beiden Medikame-nten und bei NSAR-Dosisan-passung sind keine Maß-nahmen (durch den TD) erforderlich, wenn möglich Alternative, Magen-schutz durch PPI oder Misoprostol	---	---		0	---	a p
Ibuprofen	Analgetika (NSAR)	p	pd		mod	th	Studien mit bis zu 2,4 g Ibu./Tag haben nicht gezeigt, dass Ibu. die gerinnungs-hemmende Wirkung von OAK beein-flusst, deshalb scheint Ibu. eines der sicheren NSAR zu sein	engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Ibuprofen regelmäßige Kontrolle während Therapie evtl Dosisanpassung Blutungsrisiko (bes. GI) beachten	mittel-schwer	Über-wachung/Anpas-sung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungs-zeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR		ohne Ein-fluss auf INR	der Patient soll den TD vor der Einnahme von Analgetika informieren, bei laufender Therapie mit beiden Medikame-nten und bei NSAR-Dosisan-passung sind keine Maß-nahmen (durch den TD) erforderlich, wenn möglich Alternative, Magen-schutz durch PPI oder Misoprostol	---	---		272,1	272,1	a p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Indometacin	Analgetika (NSAR)	p	pd		mod	th		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Indometacin regelmäßige Kontrolle während Therapie evtl Dosisanpassung Blutungsrisiko (bes. GI) beachten	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungszeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR		ohne Einfluss auf INR	der Patient soll den TD vor der Einnahme von Analgetika informieren, bei laufender Therapie mit beiden Medikamenten und bei NSAR-Dosisanpassung sind keine Maßnahmen (durch den TD) erforderlich, wenn möglich Alternative, Magenschutz durch PPI oder Misoprostol	poss maj	---		15,3	15,3	r p
Ketoprofen	Analgetika (NSAR)	p	pd		mod	th		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Ketoprofen regelmäßige Kontrolle während Therapie evtl Dosisanpassung Blutungsrisiko (bes. GI) beachten	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungszeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR	nur topisch	ohne Einfluss auf INR	der Patient soll den TD vor der Einnahme von Analgetika informieren, bei laufender Therapie mit beiden Medikamenten und bei NSAR-Dosisanpassung sind keine Maßnahmen (durch den TD) erforderlich, wenn möglich Alternative, Magenschutz durch PPI oder Misoprostol	---	---		2,5	2,5	a p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./ SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Ketorolac	Analgetika (NSAR)	p	pd		mod	th	hat im Vergleich zu anderen NSAR weniger Einfluss auf die Plättchenaggregation und verursacht weniger GI-Läsionen, trotzdem mit Vorsicht anwenden	engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Ketorolac regelmäßige Kontrolle während Therapie evtl. Dosisanpassung Blutungsrisiko (bes. GI) beachten	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungszeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR	nur topisch/Augentropfen	---		---	---		3	3	r p
Meloxicam	Analgetika (NSAR)	p	pd		mod	th		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Meloxicam regelmäßige Kontrolle während Therapie evtl Dosisanpassung Blutungsrisiko (bes. GI) beachten	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungszeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR	ohne Einfluss auf INR	der Patient soll den TD vor der Einnahme von Analgetika informieren, bei laufender Therapie mit beiden Medikamenten und bei NSAR-Dosisanpassung sind keine Maßnahmen (durch den TD) erforderlich, wenn möglich Alternative, Magenschutz durch PPI oder Misoprostol		---		12,5	12,5	r p	

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Nabumeton	Analgetika (NSAR)	p	pd		mod	prob	hat im Vergleich zu anderen NSAR weniger Einfluss auf die Plättchenaggregation und verursacht weniger GI-Läsionen, trotzdem mit Vorsicht anwenden	engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Nabumeton regelmäßige Kontrolle während Therapie evtl Dosisanpassung Blutungsrisiko (bes. GI) beachten	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungszeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR		ohne Einfluss auf INR	der Patient soll den TD vor der Einnahme von Analgetika informieren, bei laufender Therapie mit beiden Medikamenten und bei NSAR-Dosisanpassung sind keine Maßnahmen (durch den TD) erforderlich, wenn möglich Alternative, Magenschutz durch PPI oder Misoprostol	h impr mod	himpr		1,1	1,1	r p
Naproxen	Analgetika (NSAR)	p	pd		mod	th	Kurzzeitstudien zeigen keinen signifikanten Einfluss auf die Prothrombinzeit, trotzdem mit Vorsicht anwenden	engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Naproxen regelmäßige Kontrolle während Therapie evtl Dosisanpassung Blutungsrisiko (bes. GI) beachten	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungszeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR		ohne Einfluss auf INR	der Patient soll den TD vor der Einnahme von Analgetika informieren, bei laufender Therapie mit beiden Medikamenten und bei NSAR-Dosisanpassung sind keine Maßnahmen (durch den TD) erforderlich, wenn möglich Alternative, Magenschutz durch PPI oder Misoprostol	---	---		12,3	12,3	a p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Oxaceprol	Analgetika (NSAR)	p	pd		---	---			mittel-schwer	Über-wach-ung/Anpas-sung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungs-zeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR		---		---	---		1,9	1,9	r p
Phenylbuta-zon	Analgetika (NSAR)	p	pd / pk	Verdr ängung aus PEB, synerg istEffekt auf Blutge rinnung?	maj	prob		Komedika-tion sollte vermieden werden wenn nicht vermeidbar engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Phenylb. regelmäßige Kontrolle während Therapie evtl Dosisanpassung Blutungsri-siko (bes. GI) beachten	mittel-schwer	Über-wach-ung/Anpas-sung nötig	gleichzeitige Gabe möglichst vermeiden, besser Diclo, Ibu, Naproxen, wenn, dann INR-Kontrolle	j	Phenylbutazon und Analoga	kontr a-indiziert	kontraindiziert, nur bei Morbus Bechterew, der Patient muss bei jeder Änderung der Dosis den TD kontaktieren, Magenschutz durch PPI oder Misoprostol, in anderen Indikationen auf geeignetere NSAR ausweichen	h prob nonc	hprob		0,4	0,4	r p	
Piroxicam	Analgetika (NSAR)	p	pd		mod	th		Komedika-tion sollte vermieden werden wenn nicht vermeidbar engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Piroxicam regelmäßige Kontrolle während Therapie evtl Dosisanpassung Blutungsri-siko (bes. GI) beachten	mittel-schwer	Über-wach-ung/Anpas-sung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungs-zeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR/direkt	kontr a-indiziert	kontraindiziert, nur bei Morbus Bechterew, der Patient muss bei jeder Änderung der Dosis den TD kontaktieren, Magenschutz durch PPI oder Misoprostol, in anderen Indikationen auf geeignetere NSAR ausweichen	h prob nonc	hprob		11,1	11,1	r p	

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Proglumetacin	Analgetika (NSAR)	p	pd		---	---			mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungszeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR		---		---	---		1,6	1,6	r p
Salicylate, topisch	Analgetika (NSAR)	p	pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	möglichst auf Salicylat-freie Salben ausweichen				---	auch bei längerem Gebrauch kein Einfluss auf den INR	poss nonc	poss		4,8	4,8	a p
Salicylsäure	Analgetika (NSAR)	p	pd		mod	prob		Komedikation sollte generell vermieden werden wenn doch häufige INR-Kontrolle ggf. Dosisanpassung Pat soll auf Blutungszeichen (bes. GI) achten zur Analgesie besser Paracetamol	schwerwiegend	Kontraindiziert	analget. Dosen sind zu vermeiden, besser Paracetamol (500-1500 mg/Tag), Ibuprofen, Diclofenac oder Naproxen, niedrige Dosen unter Überwachung und nur bei Pat < 75	j		hochdosiert, niedrig dosiert: mittelschwer, Überwachung/Anpassung nötig	---		---		0	---	r p	

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Tiaprofen-säure	Analgetika (NSAR)	p	pd		mod	prob		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Tiaprofens. regelmäßige Kontrolle während Therapie evtl Dosisanpassung Blutungsrisiko (bes. GI) beachten	mittel-schwer	Über-wachung/ Anpas-sung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungszeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR		ohne Ein-fluss auf INR	der Patient soll den TD vor der Einnahme von Analgetika informieren, bei laufender Therapie mit beiden Medikame-nten und bei NSAR-Dosisanpassung sind keine Maß-nahmen (durch den TD) erforderlich, wenn möglich Alternative, Magen-schutz durch PPI oder Misoprostol	---	---		0,8	0,8	r p
Buprenor-phin	Analgetika (Opioide)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		15,8	15,8	r p
Fentanyl	Analgetika (Opioide)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		53,5	53,5	r p
Methadon	Analgetika (Opioide)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		2,1	2,1	r p
Oxycodon	Analgetika (Opioide)	p	pk		mod	th	in Kombi mit Ibuprofen	engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Ibuprofen regelmäßige Kontrolle während Therapie evtl Dosisanpassung Blutungsrisiko (bes. GI) beachten	---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		23,2	23,2	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Tilidin	Analgetika (Opioide)	p	k. A.		---	---			mittel-schwer	Über-wach-ung/ Anpas-sung nötig	bei An- und Absetzen INR-Kontrolle über 1 Woche, wenn nötig, Dosis anpassen	n			---	---			96,7	96,7 + Naloxon	r p	
Tramadol	Analgetika (Opioide)	p	pk		mod	th		INR-Kontrolle und ggf. Dosisanpassung	mittel-schwer	Über-wach-ung/ Anpas-sung nötig	sorgfältige Überwachung, evtl. Alternativen vorziehen; Risikofaktoren: ältere Pat., Mangelernährung, eingeschränkte NF, Dehydratation, Hypalbuminämie, langsamer CYP2D6-Metabolismus	j	CYP3A4-Substrat	lt. ABDA	ohne Angaben	keine eindeutigen Aussagen in der Literatur	prob mod	prob		90,9	90,9	r p
Ketamin	Anästhetikum	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---	---			0	---	r p	
Propofol	Anästhetikum	i	k. A.	hohe PEB, intensiver Metabolismus	---	---			---	---		n			---		h impr maj	himpr	0	---	r p	
Tolterodin	andere Urologika, inkl. Spasmolytika (Muskarin-Rezeptor-Antagonist)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		prob mod	prob	0	---	r p	
Sildenafil	Andere Urologika, inkl. Spasmolytika (PDE5-Inhibitor)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---	0,8	0,8	r p	

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Ko mm
Amiodaron	Antiarrhythmika, Klasse I und III	p	pd		mod	th	Vorsicht bei verursachtem Hypertyreoidismus	engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Amiodaron regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	in den ersten 3-6 Monaten sorgfältige Überwachung, auch nach Absetzen Kontrolle, bei Zeichen von Hypo-/Hyperthyreose ebenfalls Kontrolle, ggf. Dosisanpassung	j		Studien fanden Warfarin-Dosisreduktionen von 25-65 %	stark	verstärkte Kuminwirkung nach einigen Tagen, in den ersten Monaten nach Therapiebeginn muss der INR regelmäßig kontrolliert werden, der enzymhemmende Effekt setzt erst allmählich ein	h prob nonc	hprob		30,1	30,1	r p
Propafenon	Antiarrhythmika, Klasse I und III	p	pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	während der ersten Wochen sorgfältige Überwachung	j			stark	jedes An-Absetzen und jede Dosisänderung an den TD melden	h prob nonc	hprob		8,1	8,1	r p
Chloramphenicol	Antibiotika	p	pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	bei An- und Absetzen vermehrte Kontrolle	j	topische Präparate in der Regel nicht betroffen	nur topisch	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	poss mod	poss		0	---	r p
Fosfomycin	Antibiotika	p	pd		---	---			---	---		n			möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		0,1	0,1	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./ SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Fusidinsäure	Antibiotika	p	pd		---	---			---	---		j	Steroidähnliche Struktur	nur topisch	mög- lich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotika- einnahme den TD zu informieren	---	---		3,6	3,6	r p
Methenamin	Antibiotika	p	pd		---	---			---	---		n		nur topisch	mög- lich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotika- einnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p
Nitrofurantoin	Antibiotika	p	pd		---	---			---	---		n		nur Nitroimidazole	mög- lich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotika- einnahme den TD zu informieren	---	---		8	8	r p
Trimethoprim	Antibiotika	p	pd		---	---			---	---		n		nur Kombination aufgeführt	mög- lich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotika- einnahme den TD zu informieren	---	---		1,3	1,3	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Amikacin	Antibiotika (Aminoglycosid)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	i.d.R. keine Maßnahmen erforderlich, Überwachung bei Pat. mit erhöhtem Blutungsrisiko, Vit K - Mangel und Älteren beim An- und Absetzen	n	Amminoglycosid-Antibiotika	nur i.v.	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p
Gentamicin	Antibiotika (Aminoglycosid)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	i.d.R. keine Maßnahmen erforderlich, Überwachung bei Pat. mit erhöhtem Blutungsrisiko, Vit K - Mangel und Älteren beim An- und Absetzen	j	Amminoglycosid-Antibiotika	nur i.v.	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		21,5	19,3: Auge 2,2: topisch	r p
Kanamycin	Antibiotika (Aminoglycosid)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	i.d.R. keine Maßnahmen erforderlich, Überwachung bei Pat. mit erhöhtem Blutungsrisiko, Vit K - Mangel und Älteren beim An- und Absetzen	j	Amminoglycosid-Antibiotika	nur z. Anwendung am Auge/Ohr	---		---	---		11,9	11,9	r p
Neomycin	Antibiotika (Aminoglycosid)	p	pd		mod	th		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Neomycin regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein	geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	i.d.R. keine Maßnahmen erforderlich, Überwachung bei Pat. mit erhöhtem Blutungsrisiko, Vit K - Mangel und Älteren beim An- und Absetzen	n	Aminoglycosid-Antibiotika	nur topisch	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		4,7	0,2 (oral) 4,0 (topisch) 0,5 (vaginal)	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Paromomycin	Antibiotika (Aminoglycosid)	p	pd		---	---			geringfügig	Überwachung/Anpassung nötig	i.d.R. keine Maßnahmen erforderlich, Überwachung bei Pat. mit erhöhtem Blutungsrisiko, Vit K - Mangel und Älteren beim An- und Absetzen	n	Aminoglycosid-Antibiotika	bisher nicht beschrieben, jedoch Gefahr verminderter Vit.K-Aufnahme	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p
Tobramycin	Antibiotika (Aminoglycosid)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	i.d.R. keine Maßnahmen erforderlich, Überwachung bei Pat. mit erhöhtem Blutungsrisiko, Vit K - Mangel und Älteren beim An- und Absetzen	j	Aminoglycosid-Antibiotika	nur i.v.	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		14,4	14,4	r p
Ertapenem	Antibiotika (Carbapenem)	p	pk / pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	Maßnahmen beziehen sich nur auf Sorafenib, nicht auf andere CYP2C9-Inhibitoren	n	in vitro CYP2C9/3A4-Inhibitor	lt. ABDA	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p
Imipinem	Antibiotika (Carbapenem)	p	pd		---	---			---			n		nur i.v.	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			FI	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		VD		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Meropenem	Antibiotika (Carbapenem)	p	pd		---	---			---			n		nur i.v.	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p
Cefaclor	Antibiotika (Cephalosporin)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	gilt anscheinend nur für Cefazolin, Cefoxitin, Ceftriaxon	j	Cephalosporine		möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		11,4	11,4	r p
Cefadroxil	Antibiotika (Cephalosporin)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	gilt anscheinend nur für Cefazolin, Cefoxitin, Ceftriaxon	j	Cephalosporine		---		---	---		2,1	2,1	r p
Cefalexin	Antibiotika (Cephalosporin)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	gilt anscheinend nur für Cefazolin, Cefoxitin, Ceftriaxon	j	Cephalosporine		möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		0,5	0,5	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Cefazolin	Antibiotika (Cephalosporin)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	engmaschige INR-Kontrolle, Risikopatienten: parent. Ernährung, Mangelernährung, gestörte NF/LF, Thrombozytopenie, Bluter, Darmgeschwüre, Schwersterkrankung, hohes Lebensalter	j	Cephalosporine	Synergismus durch Vit K-antagonist. Seitenketten; nur zur i.v. Applikation	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	h impr nonc	himpr		0	---	r p
Cefepim	Antibiotika (Cephalosporin)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	gilt anscheinend nur für Cefazolin, Cefoxitin, Ceftriaxon	j	Cephalosporine	nur zur i.v. Applikation	---		---	---		0	---	r p
Cefixim	Antibiotika (Cephalosporin)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	gilt anscheinend nur für Cefazolin, Cefoxitin, Ceftriaxon	j	Cephalosporine		möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		4,5	4,5	r p
Cefotaxim	Antibiotika (Cephalosporin)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	gilt anscheinend nur für Cefazolin, Cefoxitin, Ceftriaxon	j	Cephalosporine	nur zur i.v. Applikation	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Cefotiam	Antibiotika (Cephalosporin)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	gilt anscheinend nur für Cefazolin, Cefoxitin, Ceftriaxon	j	Cephalosporine	nur zur i.v. Applikation	---		---	---		0	---	r p
Cefoxitin	Antibiotika (Cephalosporin)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	engmaschige INR-Kontrolle, Risikopatienten: parent. Ernährung, Mangelernährung, gestörte NF/LF, Thrombozytopenie, Bluter, Darmgeschwüre, Schwersterkrankung, hohes Lebensalter	j	Cephalosporine	Synergismus durch Vit K-antagonist. Seitenketten; nur zur i.v. Applikation	---		---		0	---	r p	
Cefpodoxim	Antibiotika (Cephalosporin)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	gilt anscheinend nur für Cefazolin, Cefoxitin, Ceftriaxon	j	Cephalosporine		möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		2,6	2,6	r p
Ceftazidim	Antibiotika (Cephalosporin)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	gilt anscheinend nur für Cefazolin, Cefoxitin, Ceftriaxon	j	Cephalosporine	nur zur i.v. Applikation	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			FI	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		VD		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Ceftibuten	Antibiotika (Cephalosporin)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	gilt anscheinend nur für Cefazolin, Cefoxitin, Ceftriaxon	j	Cephalosporine		möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		1,6	1,6	rp
Ceftriaxon	Antibiotika (Cephalosporin)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	engmaschige INR-Kontrolle, Risikopatienten: parent. Ernährung, Mangelernährung, gestörte NF/LF, Thrombozytopenie, Bluter, Darmgeschwüre, Schwersterkrankung, hohes Lebensalter	j	Cephalosporine	Synergismus durch Vit K-antagonist. Seitenketten; nur zur i.v. Applikation	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		0,1	0,1	rp
Cefuroxim	Antibiotika (Cephalosporin)	p	pd		---	---			geringfügig	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	gilt anscheinend nur für Cefazolin, Cefoxitin, Ceftriaxon	j	Cephalosporine		möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		14,4	14,4	rp

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Teicoplanin	Antibiotika (Glycopeptid)	p	pd		---	---			---	---		n		Glycopeptid-Antibiotikum	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	h impr maj	himpr		0	---	r p
Vancomycin	Antibiotika (Glycopeptid)	p	pd		---	---			---	---		n		Glycopeptid-Antibiotikum	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p
Tigecyclin	Antibiotika (Glycylcyclin)	p	pd		---	---			---	---		j		Glycylcyclin	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p
Ciprofloxacin	Antibiotika (Gyrasehemmer)	p	pd		---	---			mittel-schwer	Überwachung/Anpassung nötig	bei An- und Absetzen 1 Woche besonders sorgfältige Überwachung, ggf. Dosisanpassung	n	Gyrasehemmer		möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	h prob nonc	hprob		14,8	14,8	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Enoxacin	Antibiotika (Gyrasehemmer)	p	pd		---	---			mittel-schwer	Über-wach-ung/ Anpas-sung nötig	bei An- und Absetzen 1 Woche besonders sorgfältige Überwachung, ggf. Dosisanpassung	n	Gyrasehemmer		---		---	---		0,3	0,3	r p
Levofloxacin	Antibiotika (Gyrasehemmer)	p	pd		---	---			mittel-schwer	Über-wach-ung/ Anpas-sung nötig	bei An- und Absetzen 1 Woche besonders sorgfältige Überwachung, ggf. Dosisanpassung	n	Gyrasehemmer		mög-lich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotika-einnahme den TD zu informieren	prob mod	prob		7,6	7,6	r p
Moxifloxacin	Antibiotika (Gyrasehemmer)	p	pd		---	---			mittel-schwer	Über-wach-ung/ Anpas-sung nötig	bei An- und Absetzen 1 Woche besonders sorgfältige Überwachung, ggf. Dosisanpassung	n	Gyrasehemmer		mög-lich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotika-einnahme den TD zu informieren	---	---		6,9	6,9	r p
Norfloxacin	Antibiotika (Gyrasehemmer)	p	pd		---	---			mittel-schwer	Über-wach-ung/ Anpas-sung nötig	bei An- und Absetzen 1 Woche besonders sorgfältige Überwachung, ggf. Dosisanpassung	n	Gyrasehemmer		mög-lich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotika-einnahme den TD zu informieren	poss nonc	poss		2,5	2,5	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Ofloxacin	Antibiotika (Gyrasehemmer)	p	pd		---	---			mittel-schwer	Über-wachung/ Anpas-sung nötig	bei An- und Absetzen 1 Woche besonders sorgfältige Überwachung, ggf. Dosisanpassung	n	Gyrasehemmer		mög-lich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotika-einnahme den TD zu informieren	poss maj	poss		2,3	2,3	r p
Pipemid-säure	Antibiotika (Gyrasehemmer)	p	pd		---	---			mittel-schwer	Über-wachung/ Anpas-sung nötig	bei An- und Absetzen 1 Woche besonders sorgfältige Überwachung, ggf. Dosisanpassung	n	Gyrasehemmer		mög-lich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotika-einnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p
Telithro-mycin	Antibiotika (Ketolid)	p	pk / pd		---	---			---	vor-sicht-s halber über-wachen	bei gleichzeitiger Behandlung INR (besonders während 1. Woche) engmaschig kontrollieren, ggf. Dosisreduktion	j	Makrolidanti-biotikum/ CYP3A4-Substrat	CYP-Hemmung, beschleunigter Abbau von Gerinnungs-faktoren (Fieber)	---		---	---		0	---	r p
Clindamycin	Antibiotika (Lincosamid)	p	pd		---	---			---	---		n			mög-lich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotika-einnahme den TD zu informieren	---	---		6,4	6,4	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Azithromycin	Antibiotika (Makrolid)	p	pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	bei gleichzeitiger Behandlung INR besonders während 1. Woche engmaschig kontrollieren, ggf. Dosisreduktion	j	Makrolidaantibiotikum	CYP-Hemmung, beschleunigter Abbau von Gerinnungsfaktoren (Fieber)	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	prob maj	prob		9,8	9,8	r p
Clarithromycin	Antibiotika (Makrolid)	p	pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	bei gleichzeitiger Behandlung INR besonders während 1. Woche engmaschig kontrollieren, ggf. Dosisreduktion	j	Makrolidaantibiotikum	CYP-Hemmung, beschleunigter Abbau von Gerinnungsfaktoren (Fieber)	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	prob mod	prob		21,1	19,7 + 1,4 zur H.P-Eradikation	r p
Erythromycin	Antibiotika (Makrolid)	p	pk		mod	prob		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Erythromycin regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	bei gleichzeitiger Behandlung INR besonders während 1. Woche engmaschig kontrollieren, ggf. Dosisreduktion	j	Makrolidaantibiotikum	CYP-Hemmung, beschleunigter Abbau von Gerinnungsfaktoren (Fieber)	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	h prob nonc	hprob		7,3	7,3	r p
Roxythromycin	Antibiotika (Makrolid)	p	pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	bei gleichzeitiger Behandlung INR besonders während 1. Woche engmaschig kontrollieren, ggf. Dosisreduktion	j	Makrolidaantibiotikum	CYP-Hemmung, beschleunigter Abbau von Gerinnungsfaktoren (Fieber)	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		14,7	14,7	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Spiramycin	Antibiotika (Makrolid)	p	pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	bei gleichzeitiger Behandlung INR besonders während 1. Woche engmaschig kontrollieren, ggf. Dosisreduktion	j	Makrolidaantibiotikum	CYP-Hemmung, beschleunigter Abbau von Gerinnungsfaktoren (Fieber)	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p
Metronidazol	Antibiotika (Nitroimidazol)	p	pk		mod	th		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Metronid. regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	während Therapie sorgfältige Überwachung, evtl. Dosisreduktion	j	Imidazol		stark	wenn möglich je nach Indikation auf Alternative ausweichen, bei einmaliger Gabe von 2 g keine Maßnahmen erforderlich, CYP-Hemmung setzt erst nach 24 h ein	h prob nonc	hprob		2,3	1,3 (oral) 1,0 vaginal	r p
Linezolid	Antibiotika (Oxazolidinon)	p	pd		---	---			---	---		n		Oxazolidinon	möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./ SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Amoxicillin	Antibiotika (Penicillin)	p	pd		---	---			---	---		n			mög- lich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotika- einnahme den TD zu informieren	poss maj	poss		149,8	78,4 (+ 71,4 als Kom bi zur HP- Eradi ka- tion	r p
Amoxi-Clav	Antibiotika (Penicillin)	p	pd		---	---			---	---		n			---		prob maj	prob		5	5	r p
Dicloxacillin	Antibiotika (Penicillin)	p	pd		---	---			---	---		n			---		prob mod	prob		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./ SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Phenoxy- methyl- penicillin	Antibiotika (Penicillin)	p	pd		---	---			---	---		n			mög- lich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotika- einnahme den TD zu informieren	---	---		23,2	23,2	r p
Piperaillin	Antibiotika (Penicillin)	p	pd		---	---			---	---		n			mög- lich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotika- einnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p
Colistin	Antibiotika (Polypeptid)	p	pd		---	---			---	---		n			mög- lich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotika- einnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p
Dapson	Antibiotika (Sulfon)	p	pd		---	---			---	---		n			mög- lich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotika- einnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Sulfadiazin	Antibiotika (Sulfonamid)	p	pk		---	---			mittel-schwer	Über-wach-ung/ Anpas-sung nötig	wenn möglich Alternative. engmaschige Kontrolle bei An- und Absetzen, ggf. Dosisreduktion und anschließend wieder -erhöhung	j	Sulfonamid		---		---	---		6,1	6,1 (topisch)	r p
Sulfame-thoxazol	Antibiotika (Sulfonamid)	p	pk		mod	th		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Sulf. regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisreduktion kann erforderlich sein	mittel-schwer	Über-wach-ung/ Anpas-sung nötig	wenn möglich Alternative. engmaschige Kontrolle bei An- und Absetzen, ggf. Dosisreduktion und anschließend wieder -erhöhung	j	Sulfonamid	nur in Kombination mit Trimetho-prim	---		---	---		0	---	r p
Sulfame-thoxazol/-Trimetho-prim	Antibiotika (Sulfonamid)	p	pk		mod	th		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Sulf./Trim. regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisreduktion kann erforderlich sein	mittel-schwer	Über-wach-ung/ Anpas-sung nötig	wenn möglich Alternative. engmaschige Kontrolle bei An- und Absetzen, ggf. Dosisreduktion und anschließend wieder -erhöhung	j	Sulfonamid/ direkt		sehr stark	nur bei Pneumocyst. pneumonii Pneumonie, in Dauer-therapie; Pat muss bei jeder Therapie-änderung Kontakt mit dem TD aufnehmen	h prob nonc	hprob		19,6	19,6	r p
Doxycyclin	Antibiotika (Tetracyclin)	p	pd		---	---			gering-fügig	vor-sichtshalber über-wachen	während Behandlung besonders sorgfältige Überwachung, auf Blutungs-zeichen achten, ggf. Dosisanpassung	j	Tetracyclin		mög-lich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotika-einnahme den TD zu informieren	---	---		54	54	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Ko mm
Minocyclin	Antibiotika (Tetracyclin)	p	pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	während Behandlung besonders sorgfältige Überwachung, auf Blutungszeichen achten, ggf. Dosisanpassung	j	Tetracyclin		möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		3,9	3,9	r p
Tetracyclin	Antibiotika (Tetracyclin)	p	pd		---	---			Geringfügig	vorsichtshalber überwachen	während Behandlung besonders sorgfältige Überwachung, auf Blutungszeichen achten, ggf. Dosisanpassung	j	Tetracycline		möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	prob nonc	prob		0,4	0,4	r p
Bupropion	Antidepressiva (NA-D-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren)	p	k. A.		---	---			---	---		n			ohne Angaben	in NL 4 Meldungen zu INR-Erhöhung, keine Einstufung möglich	---	---		neu 2007	neu 2007	r p
Buspiron	Antidepressiva (Anxiolytika)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		0,8	0,8	r p
Citalopram	Antidepressiva (SSRI)	p	pd		maj	prob		während gleichzeitiger Gabe auf Blutungszeichen untersuchen beim An- und Absetzen von Citalopram engmaschiges Monitoring auf veränderte gerinnungshemmende Wirkung	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	besonders sorgfältige Überwachung der Gerinnungsparameter in ersten 2 Wochen, auf Zeichen von GI-Blutungen achten	n	Serotonin-reuptake-Inhibitor		möglich	bei Gebrauch evtl. verstärkte Blutungsneigung, bei An-/ Absetzen und Dosisänderung TD informieren	h prob min	hprob		169,5	169,5	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Duloxetin	Antidepressiva (SSRI)	p	pd		maj	prob		während gleichzeitiger Gabe auf Blutungszeichen untersuchen beim An- und Absetzen von Duloxerin engmaschiges Monitoring auf veränderte gerinnungshemmende Wirkung	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	besonders sorgfältige Überwachung der Gerinnungsparameter in ersten 2 Wochen, auf Zeichen von GI-Blutungen achten	n	Serotoninreuptake-Inhibitor		---		---	---		21,7	21,7	r p
Escitalopram	Antidepressiva (SSRI)	p	pd		maj	prob		während gleichzeitiger Gabe auf Blutungszeichen untersuchen beim An- und Absetzen von Escitalopram engmaschiges Monitoring auf veränderte gerinnungshemmende Wirkung	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	besonders sorgfältige Überwachung der Gerinnungsparameter in ersten 2 Wochen, auf Zeichen von GI-Blutungen achten	j	Serotoninreuptake-Inhibitor/CYP3A4-Substrat (in geringem Umfang)		möglich	bei Gebrauch evtl. verstärkte Blutungsneigung, bei An-/Absetzen und Dosisänderung TD informieren	---	---		36,5	36,5	r p
Fluoxetin	Antidepressiva (SSRI)	p	pk / pd		maj	prob		während gleichzeitiger Gabe auf Blutungszeichen untersuchen beim An- und Absetzen von Fluoxetin engmaschiges Monitoring auf veränderte gerinnungshemmende Wirkung	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	besonders sorgfältige Überwachung der Gerinnungsparameter in ersten 2 Wochen, auf Zeichen von GI-Blutungen achten	j	CYP2C9-Inhibitor und Serotoninreuptake-Inhibitor/CYP-3A4/2C9-Substrat		möglich	bei Gebrauch evtl. verstärkte Blutungsneigung, bei An-/Absetzen und Dosisänderung TD informieren	himpr maj	himpr	Fluoxetin/Diazepam	41,2	41,2	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Fluvoxamin	Antidepressiva (SSRI)	p	pd		maj	prob		während gleichzeitiger Gabe auf Blutungszeichen untersuchen beim An- und Absetzen von Fluvoxamin engmaschiges Monitoring auf veränderte gerinnungshemmende Wirkung	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	besonders sorgfältige Überwachung der Gerinnungsparameter in ersten 2 Wochen, auf Zeichen von GI-Blutungen achten	n	Serotoninreuptake-Inhibitor	CYP1A2-Inhibitor, schwach CYP3A4	möglich	bei Gebrauch evtl. verstärkte Blutungsneigung, bei An-/Absetzen und Dosisänderung TD informieren	prob mod	prob		0	---	r p
Paroxetin	Antidepressiva (SSRI)	p	pd		maj	prob		während gleichzeitiger Gabe auf Blutungszeichen untersuchen beim An- und Absetzen von Paroxetin engmaschiges Monitoring auf veränderte gerinnungshemmende Wirkung	geringfügig	Überwachung/Anpassung nötig	besonders sorgfältige Überwachung der Gerinnungsparameter in ersten 2 Wochen, auf Zeichen von GI-Blutungen achten	n	Serotoninreuptake-Inhibitor		möglich	bei Gebrauch evtl. verstärkte Blutungsneigung, bei An-/Absetzen und Dosisänderung TD informieren	---	---		32,3	32,3	r p
Sertralin	Antidepressiva (SSRI)	p	pk / pd		maj	prob		während gleichzeitiger Gabe auf Blutungszeichen untersuchen beim An- und Absetzen von Sertralin engmaschiges Monitoring auf veränderte gerinnungshemmende Wirkung	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	besonders sorgfältige Überwachung der Gerinnungsparameter in ersten 2 Wochen, auf Zeichen von GI-Blutungen achten	j	CYP2C9-Inhibitor und Serotoninreuptake-Inhibitor/CYP-3A4/2C9-Substrat		möglich	bei Gebrauch evtl. verstärkte Blutungsneigung, bei An-/Absetzen und Dosisänderung TD informieren	h prob min	hprob		39,2	39,2	r p
Trazodon	Antidepressiva (SSRI)	p	pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	besonders sorgfältige Überwachung der Gerinnungsparameter in ersten 2 Wochen, auf Zeichen von GI-Blutungen achten	n	Serotoninreuptake-Inhibitor/CYP3A4-Substrat		---		h prob maj	---		1,4	1,4	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Venlafaxin	Antidepressiva (SSRI)	p	pd		maj	prob		Nur mit Vorsicht anwenden engmaschige Kontrolle beim An- und Absetzen von Venlafaxin	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	besonders sorgfältige Überwachung der Gerinnungsparameter in ersten 2 Wochen, auf Zeichen von GI-Blutungen achten	j	Serotoninreuptake-Inhibitor/CYP3 A4-Substrat	untergeordnet, überwiegend CYP2D6	---		---	---		83,3	83,3	r p
Amitriptylin	Antidepressiva (tricycl.)	p/i	pk		mod	prob		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen tricycl. Antidepressiva das Erreichen eines stabilen Einstellungsniveaus kann schwierig sein regelmäßige Dosisanpassungen können nötig sein	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	während Therapie Gerinnungsparameter fortlaufend sehr sorgfältig kontrollieren	j	tricycl. Antidepressiva		---		---	---		100,8	91,2 (+ 9,6 als Oxid)	r p
Clomipramin	Antidepressiva (tricycl.)	p/i	pk		mod	prob		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen tricycl. Antidepressiva das Erreichen eines stabilen Einstellungsniveaus kann schwierig sein regelmäßige Dosisanpassungen können nötig sein	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	während Therapie Gerinnungsparameter fortlaufend sehr sorgfältig kontrollieren	j	tricycl. Antidepressiva		---		---	---		9,2	9,2	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Desipramin	Antidepressiva (tricycl.)	p/i	pk		mod	prob		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen tricycl. Antidepressiva das Erreichen eines stabilen Einstellungsniveaus kann schwierig sein regelmäßige Dosisanpassungen können nötig sein	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	während Therapie Gerinnungsparameter fortlaufend sehr sorgfältig kontrollieren	j	tricycl. Antidepressiva		---		---	---		0	---	r p
Doxepin	Antidepressiva (tricycl.)	p/i	pk		mod	prob		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen tricycl. Antidepressiva das Erreichen eines stabilen Einstellungsniveaus kann schwierig sein regelmäßige Dosisanpassungen können nötig sein	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	während Therapie Gerinnungsparameter fortlaufend sehr sorgfältig kontrollieren	j	tricycl. Antidepressiva		---		---	---		55,4	55,4	r p
Imipramin	Antidepressiva (tricycl.)	p/i	pk		mod	prob		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen tricycl. Antidepressiva das Erreichen eines stabilen Einstellungsniveaus kann schwierig sein regelmäßige Dosisanpassungen können nötig sein	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	während Therapie Gerinnungsparameter fortlaufend sehr sorgfältig kontrollieren	j	tricycl. Antidepressiva		---		---	---		2,9	2,9	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Nortriptylin	Antidepressiva (tricycl.)	p/i	pk		mod	prob		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen tricycl. Antidepressiva das Erreichen eines stabilen Einstellungsniveaus kann schwierig sein regelmäßige Dosisanpassungen können nötig sein	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	während Therapie Gerinnungsparameter fortlaufend sehr sorgfältig kontrollieren	j	tricycl. Antidepressiva		---	---	---	---	---	2,5	2,5	r p
Opipramol	Antidepressiva (tricycl.)	p/i	pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	während Therapie Gerinnungsparameter fortlaufend sehr sorgfältig kontrollieren	j	tricycl. Antidepressiva		---	---	---	---	---	62,8	62,8	r p
Trimipramin	Antidepressiva (tricycl.)	p/i	pk		mod	prob		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen tricycl. Antidepressiva das Erreichen eines stabilen Einstellungsniveaus kann schwierig sein regelmäßige Dosisanpassungen können nötig sein	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	während Therapie Gerinnungsparameter fortlaufend sehr sorgfältig kontrollieren	j	tricycl. Antidepressiva		---	---	---	---	---	30,3	30,3	r p
Acarbose	Antidiabetika excl. Insuline	p	k. A.		---	---			---	---		n			---		---	---	---	18,2	18,2	r p
Sitagliptin	Antidiabetika excl. Insuline (Dipeptidyl-Peptidase4-Inhibitor)	i	k. A.	PC-Ausscheidung durch Metformin erhöht	mod	th	in Kombi mit Metformin	bei gleichzeitiger Metformin-Gabe auf adäquate INR-Einstellung achten Dosisreduktion kann erforderlich sein	---	---		n			---		---	---	---	4,9	4,9	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D	
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD
Nateglinid	Antidiabetika excl. Insuline (Glinid)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---	---	---	---	5,8	5,8	r p
Repaglinid	Antidiabetika excl. Insuline (Glinid)	p/i	pk / k. a.	als CYP 3A4-Substrat eigent. p. in Drugdex in Kombi mit Metformin	mod	th	in Kombi mit Metformin	bei gleichzeitiger Metformin-Gabe auf adäquate INR-Einstellung achten Dosisreduktion kann erforderlich sein	---	---		j	CYP3A4-Substrat	lt. ABDA	---	---	---	---	29,8	29,8	r p
Pioglitazon	Antidiabetika excl. Insuline (Glitazon)	i	k. A.	PC-Ausscheidung durch Metformin erhöht	mod	th	in Kombi mit Metformin	bei gleichzeitiger Metformin-Gabe auf adäquate INR-Einstellung achten Dosisreduktion kann erforderlich sein	---	---		j	CYP3A4-Substrat	ohne Einfluss auf INR	---	---	---	---	33,6	28 + 5,6 in Kombi mit Metformin	r p
Rosiglitazon	Antidiabetika excl. Insuline (Glitazon)	i	k. A.	PC-Ausscheidung durch Metformin erhöht	mod	th	in Kombi mit Metformin	bei gleichzeitiger Metformin-Gabe auf adäquate INR-Einstellung achten Dosisreduktion kann erforderlich sein	---	---		j	(Antidiabetika)	ohne Einfluss auf INR, FI nur Sulfonylharnstoffe, Pioglitazon ist CYP3A4-Substrat	---	---	---	---	36,1	11,4 + 24,7 in Kombi mit Metformin	r p
Exenatid	Antidiabetika excl. Insuline (Inkretin-Mimetikum)	p/i	pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	zu Therapiebeginn und nach Dosisänderung die Thromboplas-tinzeit engmaschig kontrollieren, ggf. Dosisanpassung	n			---	---	---	---	1,7	1,7	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Metformin	Antidiabetika excl. Insuline (Metformin)	i	k. A.	PC-Ausscheidung erhöht	mod	th		bei gleichzeitiger Metformin-Gabe auf adäquate INR-Einstellung achten Dosisreduktion kann erforderlich sein	---	---		j			---	---			480,2	480,2 (Summe aller Präp.)	r p	
Glibenclamid	Antidiabetika excl. Insuline (Sulfonylharnstoff)	p	pk		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	Blutglucose besonders sorgfältig überwachen, Dosis der Sulfonylharnstoffe ggf. anpassen, an verstärkte Blutgerinnung denken und entsprechend sorgfältig kontrollieren	j	Sulfonylharnstoffe/CYP2C9-Substrat	FI: ohne Einfluss auf INR. Hypoglykämie-Gefahr, ABDA: Dicoumarol hemmt CYP-Enzyme, die Tolbutamid und Chlorpropamid metabolisieren	---		---	---		128,5	128,5	r p
Gliclazid	Antidiabetika excl. Insuline (Sulfonylharnstoff)	p	pk		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	Blutglucose besonders sorgfältig überwachen, Dosis der Sulfonylharnstoffe ggf. anpassen, an verstärkte Blutgerinnung denken und entsprechend sorgfältig kontrollieren	j	Sulfonylharnstoff	FI: ohne Einfluss auf INR. Hypoglykämie-Gefahr, ABDA: Dicoumarol hemmt CYP-Enzyme, die Tolbutamid und Chlorpropamid metabolisieren	---		---	---		0	---	r p
Glimepirid	Antidiabetika excl. Insuline (Sulfonylharnstoff)	p	pk		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	Blutglucose besonders sorgfältig überwachen, Dosis der Sulfonylharnstoffe ggf. anpassen, an verstärkte Blutgerinnung denken und entsprechend sorgfältig kontrollieren	j	Sulfonylharnstoffe/CYP2C9-Substrat	FI: ohne Einfluss auf INR. Hypoglykämie-Gefahr, ABDA: Dicoumarol hemmt CYP-Enzyme, die Tolbutamid und Chlorpropamid metabolisieren	---		---	---		318,9	318,9	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Gliquidon	Antidiabetika excl. Insuline (Sulfonylharnstoff)	p	pk		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	Blutglucose besonders sorgfältig überwachen, Dosis der Sulfonylharnstoffe ggf. anpassen, an verstärkte Blutgerinnung denken und entsprechend sorgfältig kontrollieren	j	Sulfonylharnstoff	Fl: ohne Einfluss auf INR, Hypoglykämie-Gefahr, ABDA: Dicoumarol hemmt CYP-Enzyme, die Tolbutamid und Chlorpropamid metabolisieren	---		---	---		4	4	r p
Aprepitant	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	i	pk	CYP-Induktion	---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat	lt. ABDA	möglich	bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD aufnehmen	---	---		8,5	8,5	r p
Fosaprepitant	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	i	pk	CYP-Induktion	---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat	lt. ABDA	möglich	bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD aufnehmen	---	---				r p
Granisetron	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		14,3	14,3	r p
Carbamazepin	Antiepileptika	i	pk	CYP-Induktion	mod	prob		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Carb. regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	beim Ansetzen 1-3 Wochen lang besonders sorgfältige INR-Kontrolle, ggf. Dosis erhöhen, nach Absetzen für einige Zeit besonders engmaschige Kontrolle, ggf. Dosisreduktion	j			sehr stark	Eintritt des Effektes nach einigen Tagen bis zu einer Woche, bei An- und Absetzen INR-Schwankungen möglich, regelmäßige INR-Kontrollen und Dosisanpassungen sind nötig, der Patient soll auf regelmäßige Einnahme des Carb. achten	h prob nonc	hprob		59	59	r p
Ethosuximid	Antiepileptika	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		2,3	2,3	r p
Felbamat	Antiepileptika	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		poss mod	poss		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Ko mm
Tiagabin	Antiepileptika	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---	---	---	---		0	---	r p
Valproinsäure	Antiepileptika	p	pd / pk	CYP2C9-Hemmung?	---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	zu Beginn und bei Dosisänderungen sorgfältige Kontrolle des INR und der Thromboplastinzeit	n			---	---			46,8	46,8	r r p	
Zonisamid	Antiepileptika	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---	---				0,7	0,7	r p
Phenobarbital	Antiepileptika (Barbiturat)	i	pk	CYP-Induktion	maj	prob	bei Patienten, die mit Barbituraten stabil eingestellt sind, ist die Hinzunahme eines OAK von geringer klin. Relevanz	engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Phenobab. regelmäßige Kontrolle während Therapie	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	nur als Antiepileptikum einsetzen, zu Beginn, während, bei Dosisänderungen und bis zu 2-3 Wochen nach Absetzen sorgfältige Kontrolle, Dosis nach Bedarf (30-60 %) erhöhen und nach Ende allmählich reduzieren	j	Barbiturat		sehr stark	Eintritt des Effektes nach einigen Tagen bis zu einer Woche, bei An- und Absetzen sind INR-Schwankungen möglich, sehr regelmäßige INR-Kontrollen und Dosisanpassungen sind nötig	h prob nonc	hprob	Barbiturat	5,5	5,5	r r p
Primidon	Antiepileptika (Barbiturat)	i	pk	CYP-Induktion	maj	prob	bei Patienten, die mit Barbituraten stabil eingestellt sind, ist die Hinzunahme eines OAK von geringer klin. Relevanz	engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Primidon regelmäßige Kontrolle während Therapie	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	nur als Antiepileptikum einsetzen, zu Beginn, während, bei Dosisänderungen und bis zu 2-3 Wochen nach Absetzen sorgfältige Kontrolle, Dosis nach Bedarf (30-60 %) erhöhen und nach Ende allmählich reduzieren	j	Barbiturat		sehr stark	Eintritt des Effektes nach einigen Tagen bis zu einer Woche, bei An- und Absetzen sind INR-Schwankungen möglich, sehr regelmäßige INR-Kontrollen und Dosisanpassungen sind nötig	h prob nonc	hprob	Barbiturat	5,2	5,2	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Thiopental	Antiepileptika (Barbiturat)	i	pk		---	---			mittel-schwer	Über-wachung/ Anpas-sung nötig	nur als Antiepileptikum einsetzen, zu Beginn, während, bei Dosisänderungen und bis zu 2-3 Wochen nach Absetzen sorgfältige Kontrolle, Dosis nach Bedarf (30-60 %) erhöhen und nach Ende allmählich reduzieren	j	Barbiturat		---		h prob nonc	hprob	Bar biturat	0	---	r p
Phenytoin	Antiepileptika (Hydantoin)	i	pk	PEB-Konkurrenz, CYP-Induktion	mod	prob	Gesteigerter Phenprocoumon-, geringerer Phenytoin-Metabolismus (Zunahme der Toxizität von Phenytoin!)	Komedikation vermeiden Warfarin bevorzugen da es keinen Einfluss auf die Phenytoin-Spiegel hat	mittel-schwer	Über-wachung/ Anpas-sung nötig	zu Beginn, während und 2-3 Wochen nach Ende der Therapie besonders sorgfältige INR-Kontrolle, Warfarindosen entsprechend anpassen, auf tox. Symptome von Phenytoin achten, Spiegelkontrolle, ggf. Phenytoin-Dosis senken	n	Hydantoin		sehr stark	Eintritt des Effektes nach einigen Tagen bis zu einer Woche, bei An- und Absetzen sind INR-Schwankungen möglich, sehr regelmäßige INR-Kontrollen und Dosisanpassungen sind nötig	prob nonc	prob	biphasisch, erst Steigerung, dann Senkung	12,7	12,7	r p
Candesartan	Antihypertonika (Angiotensin-II-Antagonisten)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP2C9-Substrat		---		prob nonc	---		288,3	288,3	r p
Irbesartan	Antihypertonika (Angiotensin-II-Antagonisten)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP2C9-Substrat		---		---	---		79,7	79,7	r p
Losartan	Antihypertonika (Angiotensin-II-Antagonisten)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP2C9-Substrat		---		---	---		49,6	49,6	r p
Telmisartan	Antihypertonika (Angiotensin-II-Antagonisten)	i	k. A.		---	---			---	---		n	Metabolismus ohne CYP-Beteiligung		---		poss min	poss		71,5	71,5	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Bosentan	Antihypertonika (ET-1 - Antagonist)	i	pk	CYP 3A4/2C9-Induktor	---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	Dosisanpassung ist zu Therapiebeginn nicht erforderlich, aber engmaschige INR-Kontrolle nach An- und Absetzen	j	CYP2C9-Substrat/Induktor	senkten Plasmakonz. Von R- und S-Warfarin um 29 bzw 38%	stark	der Effekt tritt nach einigen Tagen bis zu einer Woche ein, nach einigen Wochen ist der Effekt maximal und bleibt nach Absetzen noch einige Wochen, sehr regelmäßige INR-Kontrollen und Dosisanpassungen sind nötig	prob mod	prob		0	---	r p
Sitaxentan	Antihypertonika (ET-1 - Antagonist)	p	pk		---	---			mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	während Therapie mit Sitaxentan OAK mit niedriger Dosis einleiten, bei bestehender OAK-Therapie Dosis beim Ansetzen von Sitaxentan reduzieren, INR sorgfältig überwachen	n			stark	Enzymhemmung tritt 24 h nach der Einnahme auf, zeitnahe Kontrolltermin ist nötig	---	---		0	---	r p
Terbinafin	Antimykotika (Allylamin)	i/p**			---	---			---	---		n		Mittel d. Wahl bei Haut und Nagelmykosen, lt. ABDA	---		poss mod	poss		6,5	6,5 (topisch)	r p
Bifonazol	Antimykotika (Azol)	p	pk		---	---			mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	während Therapie sorgfältige Überwachung, evtl. Dosisreduktion	j	Imidazolderivat	nur topisch	---		---	---		0	---	a p
Clotrimazol	Antimykotika (Azol)	p	pk		---	---			mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	während Therapie sorgfältige Überwachung, evtl. Dosisreduktion	j	Azolan- antimykotikum/Imidazol- derivat		---		---	---		4	0,8 topisch + 3,2 vaginal	a p
Econazol	Antimykotika (Azol)	p	pk		---	---			mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	bukkale und vaginale Therapie möglichst vermeiden	j	Azol- antimykotikum/Imidazol	nur topisch	---		---	---		0,2	0,2 (vaginal)	a p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Fluconazol	Antimykotika (Azol)	p	pk		maj	prob	70% CYP2C9 Hemmung durch Flucona. an gesunden Probanden, Reduktion der AUC von R/S-Warfarin um 207/284%	engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Fluc. regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	während Therapie sorgfältige Überwachung, evtl. Dosisreduktion, für Kombi mit Warfarin Dosisred. um 50% empfohlen	j	Azol-Antimykotikum		stark	bei einmaliger Gabe keine Maßnahmen erforderlich, wenn möglich in Abhängigkeit von Indikation auf Alternativen ausweichen, Enzymhemmung nach 24 h, zeitnahe Kontrolltermin ist nötig, Fluc. kann den INR-Wert stark verändern	h prob nonc	hprob		1,5	1,5	r p
Itraconazol	Antimykotika (Azol)	p	pk		mod	prob	bei einer Patientin stieg der INR auf 8 bei 5 mg W/Tag	besser vermeiden falls Therapie unumgänglich sorgfältige INR-Kontrolle während und nach der Itrac.-Therapie. Klinisches Monitoring ist essentiell und eine OAK-Dosisanpassung kann nötig sein. Therapie-sicherheit ist auch dann nicht gewährleistet	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	während Therapie sorgfältige Überwachung, evtl. Dosisreduktion	j	Azol-Antimykotikum/Triazol-derivat		stark	Enzymhemmung tritt 24 h nach der Einnahme auf, zeitnahe Kontrolltermin ist nötig	prob nonc	prob		1,5	1,5	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Ketoconazol	Antimykotika (Azol)	p	pk		mod	prob	ein Fallbericht einer Patientin mit spontanen Blutungen (400 mg K/Tag). Untersuchung an 2 gesunden Probanden zeigte keinen Einfluss (200 mg K/Tag über drei Wochen)	engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Ketoc. regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	während Therapie sorgfältige Überwachung, evtl. Dosisreduktion	j	Azol-Antimykotikum		stark	Enzymhemmung tritt 24 h nach der Einnahme auf, zeitnahe Kontrolltermin ist nötig	---	---		0	---	o r a l r p
Miconazol	Antimykotika (Azol)	p	pk		mod	prob		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Mic. regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	bukale und vaginale Therapie möglichst vermeiden	j	Azol-Antimykotikum		Kont-raindi-ziert	Oralgel Ersetzen durch Nystatin oder Ampho B, Tabletten durch Ampho B oral ersetzen, vaginal Clotrimazol einsetzen	h prob nonc	hprob	Oral topisch: poss maj; vaginal: h prob mod	1,4	0,7 topisch 0,3 vaginal 0,4 Oral	a p
Posaconazol	Antimykotika (Azol)	p	pk		---	---			mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	während Therapie sorgfältige Überwachung, evtl. Dosisreduktion	j	Azolan-timykotikum		ohne Angaben	wie Ketoconazol, aber kein CYP2C9-Hemmer, so dass geringerer Einfluss auf INR	---	---		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Voriconazol	Antimykotika (Azol)	p	pk		maj	prob	alle Fallberichte beziehen sich auf Warfarin	INR-Kontrollen in geringen Abständen entsprechend Anpassung der OAK-Dosis	mittel-schwer	Über-wachung/Anpas-sung nötig	während Therapie sorgfältige Überwachung, evtl. Dosisreduktion	j	Azol-Antimykotikum/Triazol-derivat		stark	wenn möglich in Abhängigkeit von Indikation auf Alternativen ausweichen, Enzymhemmung nach 24 h, zeitnahe Kontrolltermin ist nötig	h prob min	hprob		0	---	r p
Methoxsalen	Antipsoriatika	p	pk		---	---			---	---		j		DNA-Interkalation	---				0	---	r p	
Aripiprazol	Antipsychotika (Neuroleptika) (atypisch)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---				5,8	5,8	r p	
Clozapin	Antipsychotika (Neuroleptika) (atypisch)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---				11,4	11,4	r p	
Olanzapin	Antipsychotika (Neuroleptika) (atypisch)	p	k. A.		maj	prob	in Kombi mit Fluoxetin	während gleichzeitiger Gabe auf Blutungszeichen untersuchen beim An- und Absetzen von Fluox. engmaschiges Monitoring auf veränderte gerinnungshemmende Wirkung	---	---		n			---				30,9	30,9	r p	
Quetiapin	Antipsychotika (Neuroleptika) (atypisch)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		h impr mod	himpr		21,4	21,4	r p
Risperidon	Antipsychotika (Neuroleptika) (atypisch)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---				29,6	29,6	r p	

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Zotepin	Antipsychotika (Neuroleptika) (atypisch)	p	pk	evtl. PEB	mod	th		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Zot. regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein	---	---		j	CYP3A4-Substrat		---	---	---	---		0,9	0,9	r p
Haloperidol	Antipsychotika (Neuroleptika) (klassisch)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---	---	---	---		19,4	19,4	r p
Drotrecogin alfa	Antithrombotische Mittel (aktiviertes Protein C)	p	pd		---	---			mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung, sehr sorgfältig auf Blutungen achten				---	---	---	---		0	---	r p
Dabigatran	Antithrombotische Mittel (Faktor Xa-inhibitor)	p	pd	additive Wirkung	---	---			---	Überwachung/Anpassung nötig	es ist besondere Vorsicht geboten	n			---	---	---	---		0	---	r p
Rivaroxaban	Antithrombotische Mittel (Faktor Xa-inhibitor)	p	pd	additive Wirkung	---	---			---	Überwachung/Anpassung nötig	es ist besondere Vorsicht geboten	n			---	---	---	---		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Heparin	Antithrombotische Mittel (Heparin)	p	pd		maj	th		gleichzeitige Verwendung zweier Antikoagulantien kann das Blutungsrisiko erhöhen. Ist der gleichzeitige Gebrauch erforderlich Patienten auf äußere Blutungen überwachen und auf Zeichen innerer Blutungen achten. Genaue Kontrolle der Labor- und klinischen Parameter wird empfohlen.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	bei gleichzeitiger Behandlung sorgfältige ärztliche Überwachung im Hinblick auf das Blutungsrisiko	j			---		h impr nonc	himpr		0,8	0,8	r p
Bivalirudin	Antithrombotische Mittel (Hirudin)	p	pd		maj	th		gleichzeitige Verwendung zweier Antikoagulantien kann das Blutungsrisiko erhöhen. Ist der gleichzeitige Gebrauch erforderlich Patienten auf äußere Blutungen überwachen und auf Zeichen innerer Blutungen achten. Genaue Kontrolle der Labor- und klinischen Parameter wird empfohlen.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	möglichst vermeiden, engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter (welche ist abhängig vom Einsatzgebiet, bei HIT aPTT)	n	Hirudin-Analogue		---		---	---		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Danaparoid	Antithrombotische Mittel (Hirudin)	p	pd		maj	th		gleichzeitige Verwendung zweier Antikoagulantien kann das Blutungsrisiko erhöhen. Ist der gleichzeitige Gebrauch erforderlich Patienten auf äußere Blutungen überwachen und auf Zeichen innerer Blutungen achten. Genaue Kontrolle der Labor- und klinischen Parameter wird empfohlen.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	möglichst vermeiden, engmschige Kontrolle der Gerinnungsparameter (welche ist abhängig vom Einsatzgebiet, bei HIT aPTT))	n	Hirudin-Analoge		---		---	---		0	---	r p
Desirudin	Antithrombotische Mittel (Hirudin)	p	pd		maj	th		gleichzeitige Verwendung zweier Antikoagulantien kann das Blutungsrisiko erhöhen. Ist der gleichzeitige Gebrauch erforderlich Patienten auf äußere Blutungen überwachen und auf Zeichen innerer Blutungen achten. Genaue Kontrolle der Labor- und klinischen Parameter wird empfohlen.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	möglichst vermeiden, engmschige Kontrolle der Gerinnungsparameter (welche ist abhängig vom Einsatzgebiet, bei HIT aPTT))	n	Hirudin-Analoge		---		---	---		0	---	r p

AM	ATCSK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Lepirudin	Antithrombotische Mittel (Hirudin)	p	pd		mod	prob		Zur Umstellung von Lepirudin auf PC ist zunächst die Lepirudin-Dosis bis zum Erreichen einer aPTT von 1,5 zu senken. Dann kann überlappend mit der PC-Gabe begonnen werden. Bei einem INR von 2 wird Lepirudin abgesetzt.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	möglichst vermeiden, engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter (welche ist abhängig vom Einsatzgebiet, bei HIT aPTT))	n	Hirudin-Analoga		---		---	---		0	---	r p
Certoparin	Antithrombotische Mittel (NMH)	p	pd		maj	th		Es besteht die Gefahr schwerwiegender Blutungen (v.a. GI bei Spinal- o. Epiduralanästhesie Gefahr von Hämatomen) die gleichzeitige Gabe von NMH sollte deshalb vermieden werden. Anderfalls ist eine genaue Überwachung erforderlich. Das erhöhte Blutungsrisiko wird nur z.T. durch die aPTT wiedergegeben!	mittelschwer	vorsichtshalber kontraindiziert	bei gleichzeitiger Behandlung sorgfältige ärztliche Überwachung im Hinblick auf das Blutungsrisiko	j	Heparin-Derivat		---		---	---		13,8	13,8	r p

AM	ATCSK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./ SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Dalteparin	Antithrombotische Mittel (NMH)	p	pd		maj	th		Es besteht die Gefahr schwerwiegender Blutungen (v.a. GI bei Spinal- o. Epiduralanästhesie Gefahr von Hämatomen) die gleichzeitige Gabe von NMH sollte deshalb vermieden werden. Anderfalls ist eine genaue Überwachung erforderlich. Das erhöhte Blutungsrisiko wird nur z.T. durch die aPTT wiedergegeben!	mittelschwer	vorsichtshalber kontraindiziert	bei gleichzeitiger Behandlung sorgfältige ärztliche Überwachung im Hinblick auf das Blutungsrisiko	j	Heparin-Derivat		---		---	---		6,1	6,1	r p
Enoxaparin	Antithrombotische Mittel (NMH)	p	pd		maj	th		Es besteht die Gefahr schwerwiegender Blutungen (v.a. GI bei Spinal- o. Epiduralanästhesie Gefahr von Hämatomen) die gleichzeitige Gabe von NMH sollte deshalb vermieden werden. Anderfalls ist eine genaue Überwachung erforderlich. Das erhöhte Blutungsrisiko wird nur z.T. durch die aPTT wiedergegeben!	mittelschwer	vorsichtshalber kontraindiziert	bei gleichzeitiger Behandlung sorgfältige ärztliche Überwachung im Hinblick auf das Blutungsrisiko	j	Heparin-Derivat		---		---	---	46,4	46,4	r p	

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Fondaparinux	Antithrombotische Mittel (NMH)	p	pd		maj	th		Es besteht die Gefahr schwerwiegender Blutungen (v.a. GI bei Spinal- o. Epiduralanästhesie Gefahr von Hämatomen) die gleichzeitige Gabe von NMH sollte deshalb vermieden werden. Anderfalls ist eine genaue Überwachung erforderlich. Das erhöhte Blutungsrisiko wird nur z.T. durch die aPTT wiedergegeben!	mittelschwer	vorsichtshalber kontraindiziert	bei gleichzeitiger Behandlung sorgfältige ärztliche Überwachung im Hinblick auf das Blutungsrisiko	j	Heparin-Derivat		---		---	---		1,4	1,4	r p
Nadroparin	Antithrombotische Mittel (NMH)	p	pd		maj	th		Es besteht die Gefahr schwerwiegender Blutungen (v.a. GI bei Spinal- o. Epiduralanästhesie Gefahr von Hämatomen) die gleichzeitige Gabe von NMH sollte deshalb vermieden werden. Anderfalls ist eine genaue Überwachung erforderlich. Das erhöhte Blutungsrisiko wird nur z.T. durch die aPTT wiedergegeben!	mittelschwer	vorsichtshalber kontraindiziert	bei gleichzeitiger Behandlung sorgfältige ärztliche Überwachung im Hinblick auf das Blutungsrisiko	j	Heparin-Derivat		---		---	---	9,7	9,7	r p	

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Tinzaparin	Antithrombotische Mittel (NMH)	p	pd		maj	th		Es besteht die Gefahr schwerwiegender Blutungen (v.a. GI bei Spinal- o. Epiduralanästhesie Gefahr von Hämatomen) die gleichzeitige Gabe von NMH sollte deshalb vermieden werden. Anderfalls ist eine genaue Überwachung erforderlich. Das erhöhte Blutungsrisiko wird nur z.T. durch die aPTT wiedergegeben!	mittelschwer	vorsichtshalber kontraindiziert	bei gleichzeitiger Behandlung sorgfältige ärztliche Überwachung im Hinblick auf das Blutungsrisiko	j	Heparinderivat		---		---	---		3,3	3,3	r p
Alteplase, rekombinat	Antithrombotische Mittel (Plasminogenaktivator)	p	pd		maj	th		Komedikation mit Thrombolytika kann das Risiko schwerer Blutungen erhöhen. Nur mit Vorsicht anwenden. Patienten auf äußere Blutungen überwachen und auf Zeichen innerer Blutungen achten. Genaue Kontrolle der Labor- und klinischen Parameter (inkl. Antikoagulationstests und Prothrombinzeit) empfohlen.	schwerwiegend	kontraindiziert	kontraindiziert, bei vitalen Indikationen sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung	n	Plasminogenaktivator		---		---	---		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Reteplase, rekombinat	Antithrombotische Mittel (Plasminogenaktivator)	p	pd		maj	th		Komedikation mit Thrombolytika kann das Risiko schwerer Blutungen erhöhen. Nur mit Vorsicht anwenden. Patienten auf äußere Blutungen überwachen und auf Zeichen innerer Blutungen achten. Genaue Kontrolle der Labor- und klinischen Parameter (inkl. Antikoagulationstests und Prothrombinzeit) empfohlen.	schwerwiegend	kontra-indiziert	kontraindiziert, bei vitalen Indikationen sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung	n	Plasminogenaktivator		---		---	---		0	---	r p
Streptokinase	Antithrombotische Mittel (Plasminogenaktivator)	p	pd		maj	th		Komedikation mit Thrombolytika kann das Risiko schwerer Blutungen erhöhen. Nur mit Vorsicht anwenden. Patienten auf äußere Blutungen überwachen und auf Zeichen innerer Blutungen achten. Genaue Kontrolle der Labor- und klinischen Parameter (inkl. Antikoagulationstests und Prothrombinzeit) empfohlen.	schwerwiegend	kontra-indiziert	kontraindiziert, bei vitalen Indikationen sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung	n	Plasminogenaktivator		---		---	---		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D	
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./ SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD
Tenecteplase	Antithrombotische Mittel (Plasminogenaktivator)	p	pd		maj	th		Komedikation mit Thrombolytica kann das Risiko schwerer Blutungen erhöhen. Nur mit Vorsicht anwenden. Patienten auf äußere Blutungen überwachen und auf Zeichen innerer Blutungen achten. Genaue Kontrolle der Labor- und klinischen Parameter (inkl. Antikoagulationstests und Prothrombinzeit) empfohlen.	schwerwiegend	kontraindiziert	kontraindiziert, bei vitalen Indikationen sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung	n	Plasminogenaktivator		---	---	---	---	0	---	r p
Urokinase	Antithrombotische Mittel (Plasminogenaktivator)	p	pd		maj	th		Komedikation mit Thrombolytica kann das Risiko schwerer Blutungen erhöhen. Nur mit Vorsicht anwenden. Patienten auf äußere Blutungen überwachen und auf Zeichen innerer Blutungen achten. Genaue Kontrolle der Labor- und klinischen Parameter (inkl. Antikoagulationstests und Prothrombinzeit) empfohlen.	schwerwiegend	kontraindiziert	kontraindiziert, bei vitalen Indikationen sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung	n	Plasminogenaktivator		---	---	---	0,01	0,01	r p	

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Argatroban	Antithrombotische Mittel (Thrombininhibitor)	p	pd		maj	est		Gleichzeitige Gabe kann das Risiko schwerer Blutungen erhöhen. Jeder Wirkstoff der das Blutungsrisiko erhöhen kann muss vor der Gabe von Argatroban abgesetzt werden.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	nicht empfohlen. Wenn, auf Blutungszeichen achten, zur Umstellung auf OAK die Fachinfo beachten	n	Thrombininhibitor	nur Heparine	---		---	---		0	---	r p
Abciximab	Antithrombotische Mittel (Thrombozytenaggregationshemmer)	p	pd		maj	th		gleichzeitige Verwendung zweier Antikoagulantien kann das Blutungsrisiko erhöhen. Ist der gleichzeitige Gebrauch erforderlich Patienten auf äußere Blutungen überwachen und auf Zeichen innerer Blutungen achten. Genaue Kontrolle der Labor- und klinischen Parameter wird empfohlen.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	nicht empfohlen. Wenn, INR sorgfältig kontrollieren, und Dosierung entsprechend anpassen	j	Thrombozytenaggregationshemmer		---		---	---		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Clopidogrel	Antithrombotische Mittel (Thrombozyten aggregationshemmer)	p	pd		maj	th		gleichzeitige Verwendung zweier Antikoagulantien kann das Blutungsrisiko erhöhen. Ist der gleichzeitige Gebrauch erforderlich Patienten auf äußere Blutungen überwachen und auf Zeichen innerer Blutungen achten. Genaue Kontrolle der Labor- und klinischen Parameter wird empfohlen.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	nicht empfohlen. Wenn, INR sorgfältig kontrollieren, und Dosierung entsprechend anpassen	j	Thrombozytenaggregationshemmer		---		---	---		143	143	r p
Dipyridamol	Antithrombotische Mittel (Thrombozyten aggregationshemmer)	p	pd		maj	est	in Kombi mit ASS	Komedikation sollte generell vermieden werden wenn doch häufige INR-Kontrolle ggf. Dosisanpassung Pat soll auf Blutungszeichen (bes. GI) achten zur Analgesie besser Paracetamol	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	nicht empfohlen. Wenn, INR sorgfältig kontrollieren, und Dosierung entsprechend anpassen	j	Thrombozytenaggregationshemmer		---		---	---		20,3	20,3 (+ ASS)	r p

AM	ATCSK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D	
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./ SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD
Eptifibatide	Antithrombotische Mittel (Thrombozyten aggregationshemmer)	p	pd		maj	th		gleichzeitige Verwendung zweier Antikoagulantien kann das Blutungsrisiko erhöhen. Ist der gleichzeitige Gebrauch erforderlich Patienten auf äußere Blutungen überwachen und auf Zeichen innerer Blutungen achten. Genaue Kontrolle der Labor- und klinischen Parameter wird empfohlen.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	nicht empfohlen. Wenn, INR sorgfältig kontrollieren, und Dosierung entsprechend anpassen	j	Thrombozytenaggregationshemmer		---	---	---	---	0	---	r p
Prasugrel	Antithrombotische Mittel (Thrombozyten aggregationshemmer)	p	pd		---	---			mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	nicht empfohlen. Wenn, INR sorgfältig kontrollieren, und Dosierung entsprechend anpassen	j	Thrombozytenaggregationshemmer	Fachinfo Efiect(R): Die gleichzeitige Einnahme von Efiect und anderen Cumarinderivaten außer Warfarin wurde nicht untersucht. Wegen des erhöhten Risikos von Blutungen sollte die gleichzeitige Verabreichung von Warfarin (oder anderen Cumarinderivaten) und Prasugrel nur mit Vorsicht erfolgen	---	---	---			r p	

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./ SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Ticlopidin	Antithrombotische Mittel (Thrombozyten aggregationshemmer)	p	pd		---	---			mittel-schwer	Über-wach-ung/ Anpas-sung nötig	nicht empfohlen. Wenn, INR sorgfältig kontrollieren, und Dosierung entsprechend anpassen	j	Thrombozyten-aggregations-hemmer		---		poss min	---		1	1	r p
Tirofiban	Antithrombotische Mittel (Thrombozyten aggregationshemmer)	p	pd		maj	th		gleichzeitige Verwendung zweier Antikoagulantien kann das Blutungsrisiko erhöhen. Ist der gleichzeitige Gebrauch erforderlich Patienten auf äußere Blutungen überwachen und auf Zeichen innerer Blutungen achten. Genaue Kontrolle der Labor- und klinischen Parameter wird empfohlen.	mittel-schwer	Über-wach-ung/ Anpas-sung nötig	nicht empfohlen. Wenn, INR sorgfältig kontrollieren, und Dosierung entsprechend anpassen	j	Thrombozyten-aggregations-hemmer		---		---	---		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D			
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm	
Warfarin	Antithrombotische Mittel (Vit K-Antagonist)	p	pd		maj	prob		gleichzeitige Verwendung zweier Antikoagulantien kann das Blutungsrisiko erhöhen. Ist der gleichzeitige Gebrauch erforderlich Patienten auf äußere Blutungen überwachen und auf Zeichen innerer Blutungen achten. Genaue Kontrolle der Labor- und klinischen Parameter wird empfohlen.	---	---		n			---	---				2,7	2,7	r p	
Noscapin	Antitussiva, excl. Kombination mit Expectoranzien (Analgetika (Opioide))	p	pk		---	---			mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	alternative Antitussiva bevorzugen	j		CYP2C9/3A4-Hemmung in vitro (lt. ABDA)			---	---			6,3	6,3	r p
Salmeterol	Beta-Adrenozeptor-Agonist	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat	nur inhalativ	---		---	---			10,3	10,3 (inhalativ)	r p
Propranoprol	Beta-Adrenozeptor-Antagonist	p	k. A.		---	---			---	---		- -			---		h prob nonc	hprob			21,4	21,4	r p
Diltiazem	Calciumkanalblocker	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		h prob nonc	hprob			20,9	20,9	r p
Chinidin	Chinin-Derivat	p	pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	INR vermehrt kontrollieren, bei An- und bis zu 2 Wochen nach Absetzen	j			möglich	bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD aufnehmen	prob ,min	prob			1,2	1,2 + Verapamil	r p
Chinin	Chinin-Derivat	p	pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	INR vermehrt kontrollieren, bei An- und bis zu 2 Wochen nach Absetzen	n	Chininderivat	FI nur Chinidin	---		---	---			0	---	a p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Chloroquin	Chinin-Derivat	p	pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	INR vermehrt kontrollieren, bei An- und bis zu 2 Wochen nach Absetzen	n	Chininderivat	FI nur Chinidin	---		---	---		0,9	0,9	r p
Hydroxychloroquin	Chinin-Derivat	p	pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	INR vermehrt kontrollieren, bei An- und bis zu 2 Wochen nach Absetzen	n	Chininderivat	FI nur Chinidin	---		---	---		3,8	3,8	r p
Mefloquin	Chinin-Derivat	p	pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	INR vermehrt kontrollieren, bei An- und bis zu 2 Wochen nach Absetzen	n	Chininderivat	FI nur Chinidin	---		---	---		0	---	r p
Digitoxin	Digitalis-Herzglycosid	p	pk		---	---			---	---		j	Digitalis-Herzglycoside	Konkurrenz um CYP?	---		---	---		131,7	131,7	r p
Digoxin	Digitalis-Herzglycosid	p	pk		---	---			---	---		j	Digitalis-Herzglycoside	Konkurrenz um CYP?	---		---	---		3	3	r p
Methyldigoxin	Digitalis-Herzglycosid	p	pk		---	---			---	---		j	Digitalis-Herzglycoside	Konkurrenz um CYP?	---		---	---		13,3	13,3	r p
β-Acetyldigoxin	Digitalis-Herzglycosid	p	pk		---	---			---	---		j	Digitalis-Herzglycoside	Konkurrenz um CYP?	---		---	---		46	46	r p
Efavirenz	direkt wirkende antivirale Mittel (NNRTI)	p	pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	Maßnahmen beziehen sich nur auf Sorafenib, nicht auf andere CYP2C9-Inhibitoren	j	CYP2C9-Inhibitor/CYP-3A4/2C9-Substrat	lt. ABDA	stark	Enzymhemmung tritt 24 h nach der Einnahme auf, zeitnahe Kontrolltermin ist nötig	---	---		2,1	2,1	r p
Nevirapin	direkt wirkende antivirale Mittel (NNRTI)	p/i	k. A.		---	---			mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	bei gleichzeitiger Behandlung sehr sorgfältige INR-Kontrolle, besonders während der ersten Wochen, bei Dosisänderung und beim Absetzen, vier Fälle mit Warfarin, doppelte Dosis nötig	j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		1,8	1,8	r p
Ribavirin	direkt wirkende antivirale Mittel (Nucleosid-analogen)	i			---	---			---	---		n			---		h prob mod	hprob		1,1	1,1	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./ SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Atazanavir	direkt wirkende antivirale Mittel (Protease-Inhibitoren)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat	lt. ABDA	stark	Enzymhemmung tritt 24 h nach der Einnahme auf, zeitnahe Kontrolltermin ist nötig	---	---		1,2	1,2	r p
Darunavir	direkt wirkende antivirale Mittel (Protease-Inhibitoren)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat	lt. ABDA	stark	Enzymhemmung tritt 24 h nach der Einnahme auf, zeitnahe Kontrolltermin ist nötig	---	---		neu 2007	neu 2007	r p
Fosamprenavir	direkt wirkende antivirale Mittel (Protease-Inhibitoren)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		stark	Enzymhemmung tritt 24 h nach der Einnahme auf, zeitnahe Kontrolltermin ist nötig	---	---		12	12	r p
Indinavir	direkt wirkende antivirale Mittel (Protease-Inhibitoren)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat	lt. ABDA	stark	Enzymhemmung tritt 24 h nach der Einnahme auf, zeitnahe Kontrolltermin ist nötig	---	---		0	---	r p
Lopinavir	direkt wirkende antivirale Mittel (Protease-Inhibitoren)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat	lt. ABDA	stark	Enzymhemmung tritt 24 h nach der Einnahme auf, zeitnahe Kontrolltermin ist nötig	---	---		2,1	2,1 + Ritonavir	r p
Nelfinavir	direkt wirkende antivirale Mittel (Protease-Inhibitoren)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		stark	Enzymhemmung tritt 24 h nach der Einnahme auf, zeitnahe Kontrolltermin ist nötig	---	---		1,2	1,2	r p

AM	ATCSK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Ritonavir	direkt wirkende antivirale Mittel (Protease-Inhibitoren)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		stark	Enzymhemmung tritt 24 h nach der Einnahme auf, zeitnaher Kontrolltermin ist nötig	prob mod	prob		2,1	2,1 + Lopinavir	r p
Saquinavir	direkt wirkende antivirale Mittel (Protease-Inhibitoren)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		stark	Enzymhemmung tritt 24 h nach der Einnahme auf, zeitnaher Kontrolltermin ist nötig	poss mod	poss		0,7	0,7	r p
Tipranavir	direkt wirkende antivirale Mittel (Protease-Inhibitoren)	p	pk		---	---				---		j	CYP3A4-Substrat		stark	Enzymhemmung tritt 24 h nach der Einnahme auf, zeitnaher Kontrolltermin ist nötig	---	---		0	---	r p
Canrenon	Diuretika (Aldosteron-antagonist)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---		---	---		0	---	r p
Eplerenon	Diuretika (Aldosteron-antagonist)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---		---	---		3	3	r p
Kalium-canranooat	Diuretika (Aldosteron-antagonist)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---		---	---		0	---	r p
Spiro-lacton	Diuretika (Aldosteron-antagonist)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---		---	---		105,3	72 + 33,3 in Kombi mit Furosemid	r p
Bemetizid	Diuretika (Benzothiazidiazin)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---		---	---		15,5	15,5 + Triamteren	r p
Amilorid	Diuretika (kaliumsparend)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---		---	---		26,3	26,3 + HCT	r p
Bumetanid	Diuretika (Schleife)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---		---	---		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./ SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Kom m
Furosemid	Diuretika (Schleife)	i	k. A.		min	th		Auch wenn verschiedene Angaben zur Komedika- tion zu finden sind ist die Durch- führung der regulären INR- Kontrollen ausreichend um den gewünschten INR-ZSB einzuhalten. (unabhängig von der gleichzeiti- gen Gabe von Furo.)	---	---		j	Diuretikum		---		h impr mod	himpr		592,4	549,4 + 33,0 in Kom bi mit Spiro nolac ton	r p
Piretanid	Diuretika (Schleife)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---		---	---		29,7	29,7	r p
Torasemid	Diuretika (Schleife)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---		---	---		474,6	474,6	r p
Triamteren/ HCT	Diuretika (Schleife/ Thiazid)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---		---	---		161	161	r p
Chlortalidon	Diuretika (Sulfonamid)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---		---	---		6,5	6,5	r p
Indapamid	Diuretika (Sulfonamid)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---		---	---		12,9	12,9	r p
Bendroflu- methazid	Diuretika (Thiazid)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---		---	---		0	---	r p
Cloпамid	Diuretika (Thiazid)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---		---	---		0	---	r p
Hydrochloro- thiazid	Diuretika (Thiazid)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---		---	---		480,3	293 + 161 in Kom bi mit Tria mt.+ 26,3 in Kom bi mit Amil.	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D	
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD
Mefrusid	Diuretika (Thiazid)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---	---	---	---	0	---	r p
Xipamid	Diuretika (Thiazid)	p	pd		---	---			---	---		j	Diuretikum		---	---	---	---	113,4	113,4	r p
Entacapon	Dopaminerge Mittel : COMT-Hemmer	p	k. A.		---	---			---	---		n			---	h prob min	hprob	---	8,7	8,7	r p
Ropinirol	Dopaminerge Mittel : D2-Rezeptor-Antagonist	p	k. A.		---	---			---	---		n			---	prob mod	prob	---	4,7	4,7	r p
Allopurinol	Gichtmittel	p	pk		mod	prob		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Allo. regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	bei An-/Absetzen, bei Dosisänderung INR sorgfältig kontrollieren, OAK-Dosis ggf. anpassen	j		stark	bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD aufnehmen	---	---	---	337,7	330,5 + 7,2 in Kombi mit Benzbromaron	r p
Benzbromaron	Gichtmittel	p	pk		---	---			---	---		n		stark	bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD aufnehmen	---	---	---	15,4	8,1 + 7,2 in Kombi mit Allopurinol	r p
Probenecid	Gichtmittel	i	k. A.	erhöhte Ausscheidung von Phenproc..?	mod	prob		Höhere PC-Dosen können erforderlich sein. Monitoring und entsprechende Dosisanpassungen durchführen.	---	---		n		CYP 3A4-Induktor**	---	---	---	0	---	r p	
Beclomethason	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid	top., nasal, inhalativ	---	---	---	---	35,8	6,9 nasal 28,9 inhalativ	a p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			FI	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		VD		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Betamethason	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid	top., systemisch	---		---	---		46,4	35,7 topisch + 8,8 topisch in Kombi + 1,9 oral	r p
Budesonid	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid	inhalativ o. systemisch (Morbus Crohn)	---		---	---		19	13,9 inhalativ + 5,1 bei M. Crohn	r p
Clobetasol	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid	nur topisch	---		---	---		25,1	25,1	r p
Cloprednol	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid		---		---	---		1,4	1,4	r p
Deflazacort	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid		---		---	---		0	---	r p
Dexamethason	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid		---		---	---		43,8	42,5 + 1,3 in Kombi mit Lidocain	r p
Fludrocortison	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid		---		---	---		3	3	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D			
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm	
Flumetason	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid	nur topisch	---	---	---	---	---	---	1,3	1,3	r p
Fluocinolon-acetonid	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid	nur topisch	---	---	---	---	---	---	3,9	3,9	r p
Fluocortolon	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid		---	---	---	---	---	---	1,5	1,5	r p
Fluticason	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid, CYP3A4-Substrat	nur inhalativ	---	---	---	---	---	---	10	2,0 nasal + 8,0 inhalativ	r p
Hydrocortison	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid		---	---	---	---	---	---	15,5	5,3 oral + 8,2 topisch + 2,0 Auge	a p
Methylprednisolon	Glucocorticoid	p	k. A.		mod	prob		engmachige Kontrolle der Gerinnungsparameter während gleichzeitiger Gabe	unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid		---	---	h impr maj	himpr	---	---	26,8	26,8	r p
Prednicarbat	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid	nur topisch	---	---	---	---	---	---	41,4	41,4 (topisch)	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Prednisolon	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid		---		---	---		195,4	195,4	r p
Prednison	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid		---		---	---		45,4	45,4	r p
Triamcinolon	Glucocorticoid	p	k. A.		---	---			unbedeutend	vorsichtshalber überwachen	bei systemischer Glucocorticoid-Therapie sorgfältige INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung	j	Glucocorticoid/Corticosteroid		---		---	---		31,9	31,9	r p
Desloratadin	H1-Antagonist	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		21,2	21,2	r p
Fexofenadin	H1-Antagonist	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		18,2	18,2	r p
Loratadin	H1-Antagonist	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		1	1	a p
Terfenadin	H1-Antagonist	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		1	1	r p
Cinacalcet	Hormon: Nebenschilddrüsen-Antagonist	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		0	---	r p
Prasteron	Hormone: Androgen	p	pd		---	---			mittel-schwer	Überwachung/Anpassung nötig	möglichst vermeiden, sorgfältige INR-Kontrolle, v.A. bei An- und Absetzen, ggf. OAK-Dosis reduzieren	j	Anabole Steroide		sehr stark	erhöhtes Blutungsrisiko durch verminderte Synthese und erhöhten Verbrauch von Gerinnungsfaktoren. Bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD aufnehmen	h prob nonc	hprob	anabole Steroide	0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Testosteron	Hormone: Androgen	p	pd		maj	th		Ist die gleichzeitige Gabe erforderlich sind INR-Kontrollen und häufigere PT-Bestimmungen durchzuführen insbesondere beim An- und Absetzen von Testosteron.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	möglichst vermeiden, sorgfältige INR-Kontrolle, v.A. bei An- und Absetzen, ggf. OAK-Dosis reduzieren	j	Androgen/anabole Steroide		stark	erhöhtes Blutungsrisiko durch verminderte Synthese und erhöhten Verbrauch von Gerinnungsfaktoren. Bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD aufnehmen	h prob nonc	hprob	anabole Steroide	7,3	7,3	r p
Estradiol	Hormone: Estrogen	p	pk / pd		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		432,4	141,4 + 291 in Kombi mit Gestagenen	r p
Levonorgestrel	Hormone: Gestagen	p	pk / pd		---	---			---	---		j			---		h impr mod	himpr		99,14	99,14 Summe aller Präp.	r p
Progesteron	Hormone: Gestagen	p	pk / pd		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		3,5	3,5	r p
Chloralhydrat	Hypnotika und Sedativa	p	pk	Verdrängung PEB	---	---			mittelschwer	vorsichtshalber kontraindiziert	kontraindiziert, alternative Hypnotika (z. B. BZD), wenn doch, sorgfältige INR-Kontrolle, ggf. Dosisanpassung	n		ist Ethanol-Derivat!	---		prob nonc	prob		2,2	2,2	r p
Alprazolam	Hypnotika und Sedativa (Benzodiazepin)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		10,10	10,10	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Chlordiazepoxid	Hypnotika und Sedativa (Benzodiazepin)	i** */p (drugdex)	k. A.	in DD p durch Amitri- p-tylin	mod	prob	in Kombi mit Amitriptylin	engmaschige INR- Kontrolle beim An- und Absetzen tricycl. Antidepressiva das Erreichen eines stabilen Einstellungsniveaus kann schwierig sein regelmäßige Dosisanpassungen können nötig sein	---	---		n			---		h prob none	prob		0,5	0,5	r p
Diazepam	Hypnotika und Sedativa (Benzodiazepin)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat	zusätzliche CYP 3A4- Hemmung	---		h impr maj	himpr	in Kombi mit Fluoxetin	33,5	33,5	r p
Midazolam	Hypnotika und Sedativa (Benzodiazepin)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		0	---	r p
Triazolam	Hypnotika und Sedativa (Benzodiazepin)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		1,5	1,5	r p
Zolpidem	Hypnotika und Sedativa (Imidazopyridin)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		32,3	32,3	r p
Zaleplon	Hypnotika und Sedativa (Pyrazolopyrimidin)	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		0,3	0,3	r p
Interferon	Immunstimulanzien	p	k. A.		---	---			---	---		n			---		prob mod	prob		12,9	12,9	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Ko mm
Azathioprin	Immunsuppressiva	i	pd	CYP-Induktion, vermehrt Prothrombinsynthese	mod	prob		engmaschige INR- oder PT-Kontrolle beim An- und Absetzen von Azathioprin regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein	mittel-schwer	Überwachung/Anpassung nötig	besonders sorgfältige INR-Kontrolle, OAK-Dosis entsprechend erhöhen	j	Purin-Antagonist	in Fallberichten war mehr als die doppelte Dosis nötig	möglich	Mechanismus nicht bekannt, möglicherweise verstärkender Einfluss auf Synthese und Aktivität von Prothrombin. Bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD aufnehmen	prob mod	prob		30,6	30,6	r p
Ciclosporin	Immunsuppressiva				---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat	lt. ABDA	---		poss nonc	poss		84,8	84,8	r p
Leflunomid	Immunsuppressiva	p	pk	CYP 2C9-Inhibitor	---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	sorgfältig auf verstärkte Wirkung (Blutungen) achten	j		zur IA mit Warfarin 3 Fallberichte, INR von 6/7,3/11	---		poss nonc	poss		10,3	10,3	r p
Sirolimus	Immunsuppressiva	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		12,9	12,9	r p
Lactulose	Laxanzien	p	pd		mod	prob		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Lactulose regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein	---	---		n			---		---	---		24,4	24,4	a p
Pflanzliche Laxanzien, quellend	Laxanzien	i	pd	Luzerne enthält Vit K	min	th	Luzerne (Medicago sativa)	Mit Vorsicht anwenden. Verwendetes Produkt und Menge möglichst konstant halten. INR-Monitoring und falls erforderlich Dosis anpassen.	---	---		n		in D nur homöopathische Produkte (aber auch als Urtinktur!) als quellende Substanzen meist Flohsamen eingesetzt	---		---	---				a p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D			
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm	
Stimulierende Laxanzien	Laxanzien	i	pd	Luzerne enthält Vit K	min	th	Luzerne (Medicago sativa)	Mit Vorsicht anwenden. Verwendetes Produkt und Menge möglichst konstant halten. INR-Monitoring und falls erforderlich Dosis anpassen.	---	---		n		zur Darmstimulation meist Anthrachinone eingesetzt	---		---	---					a p
Sucralfat	Mittel bei peptischem Ulkus/gastroösophagealer Refluxkrankheit	i			---	---			---	---		n			---		h prob nonc	prob		1	1	r p	
Cimetidin	Mittel bei peptischem Ulkus/gastroösophagealer Refluxkrankheit (H2-Antagonist)	p	pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	Maßnahmen beziehen sich nur auf Sorafenib, nicht auf andere CYP2C9-Inhibitoren	n	CYP2C9-Inhibitor		stark	Die Interaktion betrifft lediglich Acenocumarol, nicht PC! Bei A. wie folgt ersetzen: 800 mg Cimetidin= 400 mg Famotidin 800 mg Cimetidin= 300 mg Ranitidin 800 mg Cimetidin= 300 mg Nizatidin 800 mg Cimetidin= 150 mg Roxatidin	h prob nonc	hprob		0	---	r p	
Ranitidin	Mittel bei peptischem Ulkus/gastroösophagealer Refluxkrankheit (H2-Antagonist)	pd	k. A.		mod	th		Gleichzeitige Gabe kann zu veränderten PT führen. Engmaschige PT-Kontrollen durchführen. Dosisanpassungen können erforderlich sein.	---	---		n			---		---	---		104,7	104,7	a p	

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Esomeprazol	Mittel bei peptischem Ulkus/gastro-ösophagealer Refluxkrankheit (PPI)	p	pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	mit einer verstärkten butgerinnungshemmenden Wirkung rechnen und INR besonders sorgfältig überwachen	j	PPI/CYP3A4-Substrat		ohne Angaben	Hemmung von CYP2C19, bis jetzt 2 Meldungen von IA an holländische TD.	---	---		193,9	193,9	r p
Lansoprazol	Mittel bei peptischem Ulkus/gastro-ösophagealer Refluxkrankheit (PPI)	p	pk		mod	prob		Beim An- und Absetzen sowie bei jeder Dosisanpassung von Lansoprazol INR-Monitoring Dosisanpassung wenn erforderlich.	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	mit einer verstärkten butgerinnungshemmenden Wirkung rechnen und INR besonders sorgfältig überwachen	j	PPI/CYP-3A4 Substrat	lt. ABDA	---		---	---		44,4	44,4	r p
Omeprazol	Mittel bei peptischem Ulkus/gastro-ösophagealer Refluxkrankheit (PPI)	p	pk	CYP 2C19/2C9 Inhibitor	---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	mit einer verstärkten butgerinnungshemmenden Wirkung rechnen und INR besonders sorgfältig überwachen	j	PPI/CYP3A4-Substrat		ohne Angaben	Hemmung von CYP2C19, bis jetzt 2 Meldungen von IA an holländische TD.	h prob nonc	hprob		863,2	863,2	r p
Pantoprazol	Mittel bei peptischem Ulkus/gastro-ösophagealer Refluxkrankheit (PPI)	p	pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	mit einer verstärkten butgerinnungshemmenden Wirkung rechnen und INR besonders sorgfältig überwachen	j	PPI/CYP3A4-Substrat		---		---	---		262,1	262,1	r p
Rabeprazol	Mittel bei peptischem Ulkus/gastro-ösophagealer Refluxkrankheit (PPI)	p	pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	mit einer verstärkten butgerinnungshemmenden Wirkung rechnen und INR besonders sorgfältig überwachen	j	PPI/CYP3A4-Substrat (und 2C19)	interagiert in Studien nicht mit PC	---		---	---		14,7	14,7	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Isoniazid	Mittel zur Behandlung der Tuberkulose	p	pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	Maßnahmen beziehen sich nur auf Sorafenib, nicht auf andere CYP2C9-Inhibitoren	n	CYP2C9-Inhibitor		möglich	CYP-Hemmung. Wird jedoch gewöhnlich mit enzyminduzierenden Tuberkulostatika kombiniert, so dass Effekt vernachlässigbar. Bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD	h prob nonc	hprob	ab Tagesdosis 600 mg	0	---	r p
Pyrazinamid	Mittel zur Behandlung der Tuberkulose	p	pd		---	---			---	---		n			möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p
Ethambutol	Mittel zur Behandlung der Tuberkulose (Ethylendiamin)	p	pd		---	---			---	---		n			möglich	der Gebrauch von Antibiotika kann den INR-Wert beeinflussen, deshalb muss der Patient instruiert werden, bei Antibiotikaeinnahme den TD zu informieren	---	---		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Rifabutin	Mittel zur Behandlung der Tuberkulose (Rifamycin)	i	pk	CYP-Induktion (geringer als Rifampicin)	---	---			mittel-schwer	Überwachung/Anpassung nötig	nach Ansetzen 1-2 Wochen sehr sorgfältige INR-Kontrolle, OAK-Dosis ggf. erhöhen, nach Absetzen über mehrere Wochen sorgsam überwachen, OAK-Dosis allmählich reduzieren	n	Rifamycin	FI nur Rifampicin	sehr stark	Effekt tritt nach 5-7 Tagen ein, verschwindet wenige Wochen nach Absetzen. Sehr häufige Kontrollen und Dosisanpassungen sind erforderlich. Bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD	---	---		0	---	r p
Rifampicin	Mittel zur Behandlung der Tuberkulose (Rifamycin)	i	pk	CYP-Induktion	mod	prob		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Rifamp. regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein	mittel-schwer	Überwachung/Anpassung nötig	nach Ansetzen 1-2 Wochen sehr sorgfältige INR-Kontrolle, OAK-Dosis ggf. erhöhen, nach Absetzen über mehrere Wochen sorgsam überwachen, OAK-Dosis allmählich reduzieren	j	Rifamycin	Warfarin-Dosis muss auf das 2-6 fache erhöht werden	sehr stark	Kurzzeitherapie (4 Tage) erfordert keine Maßnahmen. Effekt tritt nach 5-7 Tagen ein, verschwindet wenige Wochen nach Absetzen. Sehr häufige Kontrollen und Dosisanpassungen sind erforderlich. Bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD	h prob min	hprob		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Disulfiram	Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen	p	pk		mod	prob		Besser vermeiden falls Einsatz von Disulfiram engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	möglichst vermeiden, wenn nötig, besonders sorgfältige INR-Überwachung	j			stark	Die Kumarwirkung wird verändert. Einerseits Abbauhemmung, andererseits veränderter Alkoholkonsum, dadurch evtl. veränderte LF und Compliance. INR-Werte müssen kontrolliert werden. Bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD	prob nonc	prob		0	---	r p
Nicotinsäure	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein	p	pd	Fachinfo Niaspan® : führt zu Verlängerung der Prothrombinzeit	---	---			---	---		n			ohne Angaben	geringfügige, statistisch nicht signifikante Veränderungen der Prothrombinzeit.	---	---		1,3	1,3	r p
Colestyramin	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein (Anionenaustauscherharz)	i	pk		mod	prob		Beim An- und Absetzen sowie bei jeder Dosisanpassung von Colestyramin INR-Monitoring .Änderungen der Einnahmezeit können die Interaktion nur bedingt verhindern.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	Zeitabstand von mind. 6 h, sorgfältige INR-Kontrolle, ggf. OAK-Dosis anpassen, nach Absetzen des Colestyramins PC-Dosis unbedingt entsprechend reduzieren	j	Anionenaustauscherharz		stark	Resorptionshemmung und Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs, Einnahmeabstand mind. 4 h (erst Colestyramin)	h prob nonc	hprob		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			FI	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		VD		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Bezafibrat	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein (Fibrat)	p	pd / pk	CYP 2C9-Inhibition, synergist. Wirkung	mod	th	600 mg Bez./Tag können eine Dosisreduktion von PC um 30% erfordern	engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Bezafibrat regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	1-2 Wochen nach An- und Absetzen sorgfältige INR-Kontrolle (3 Bestimmungen/Woche) OAK-Dosisreduktion (30-50%)	j	Fibrat		stark	evtl verminderte Fibrinogensynthese durch Fibrate. Bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD	h impr mod	himpr		18	18	r p
Clofibrat	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein (Fibrat)	p	pd / pk	CYP 2C9-Inhibition, synergist. Wirkung	mod	th	Dosisreduktion um bis zu 50%	engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Clofibrat regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	1-2 Wochen nach An- und Absetzen sorgfältige INR-Kontrolle (3 Bestimmungen/Woche) OAK-Dosisreduktion (30-50%)	j	Fibrat		stark	evtl verminderte Fibrinogensynthese durch Fibrate. Bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD	h prob nonc	hprob		0	---	r p
Etofibrat	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein (Fibrat)	p	pd / pk	CYP 2C9-Inhibition, synergist. Wirkung	---	---			mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	1-2 Wochen nach An- und Absetzen sorgfältige INR-Kontrolle (3 Bestimmungen/Woche) OAK-Dosisreduktion (30-50%)	j	Fibrate		---	((evtl verminderte Fibrinogensynthese durch Fibrate. Bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD)) nicht aufgenommen, da kein Präp. In NL	---	---		0	---	r p

AM	ATCSK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Ko mm
Fenofibrat	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein (Fibrat)	p	pd / pk	CYP 2C9- Inhibition, synergist. Wirkung	maj	prob	bei Acenocoumarol bis zu 30% Dosisreduktion	Dosisreduktion von PC kann beim Ansetzen oder einer Dosisänderung von Fenofibrat erforderlich sein. Bei gleichzeitiger Gabe engmaschige INR/Pt-Kontrollen bis zum Erreichen eines stabilen Einstellungsniveaus	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	1-2 Wochen nach An- und Absetzen sorgfältige INR-Kontrolle (3 Bestimmungen/Woche) OAK-Dosisreduktion (30-50%)	j	Fibrat		---	((<i>evtl verminderte Fibrinogensynthese durch Fibrate. Bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD</i>)) nicht aufgenommen, da kein Präp. In NL	h prob mod	hprob		42,7	42,7	r p
Gemfibrozil	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein (Fibrat)	p	pd / pk	CYP 2C9- Inhibition, synergist. Wirkung	mod	th		engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Gemfibrozil regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	1-2 Wochen nach An- und Absetzen sorgfältige INR-Kontrolle (3 Bestimmungen/Woche) OAK-Dosisreduktion (30-50%)	j	Fibrat	stark	evtl verminderte Fibrinogensynthese durch Fibrate. Bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD	poss mod	poss		0	---	r p	
Atorvastatin	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein (Statin)	p	pk		---	---			geringfügig	Überwachung/Anpassung nötig	Prothrombinzeit bis zur Stabilisierung sorgfältig überwachen, evtl. vorübergehende Verminderung der OAK-Dosis	j	Cholesterolsynthesehemmer/-CYP3A4-Substrat	lt. ABDA	---		---	---		50,8	50,8	r p
Fluvastatin	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein (Statin)	p	pk		---	---			geringfügig	Überwachung/Anpassung nötig	Prothrombinzeit bis zur Stabilisierung sorgfältig überwachen, evtl. vorübergehende Verminderung der OAK-Dosis	j	CYP2C9-Inhibitor und Cholesterolsynthesehemmer/-CYP2C9-Substrat	Hemmung in vitro, Einfluss sehr gering (ABDA)	keine Angaben	Abbau durch CYP2C9, evtl Einfluss bei Langsammetabolisierern	prob mod	prob		105,3	105,3	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Lovastatin	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein (Statin)	p	pk		---	---			geringfügig	Überwachung/Anpassung nötig	Prothrombinzeit bis zur Stabilisierung sorgfältig überwachen, evtl. vorübergehende Verminderung der OAK-Dosis	j	Cholesterolsynthesehemmer/CYP3A4-Substrat	lt. ABDA	---		poss, nonc	---		8,8	8,8	r p
Pravastatin	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein (Statin)	p	pk		---	---			geringfügig	Überwachung/Anpassung nötig	Prothrombinzeit bis zur Stabilisierung sorgfältig überwachen, evtl. vorübergehende Verminderung der OAK-Dosis	n	Cholesterolsynthesehemmer		---		---	---		120,2	120,2	r p
Rosuvastatin	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein (Statin)	p	pk		mod	prob		Mit der Rosu.-Gabe erst beginnen wenn ein stabiles Einstellungs-niveau erreicht ist. Häufige INR-Kontrolle nach Ansetzen oder Dosisänderungen von Rosu. bis stabiles Niveau erreicht.	geringfügig	Überwachung/Anpassung nötig	Prothrombinzeit bis zur Stabilisierung sorgfältig überwachen, evtl. vorübergehende Verminderung der OAK-Dosis	n	Cholesterolsynthesehemmer	möglich	kein CYP-Hemmer oder -Induktor, Mechanismus unbekannt, an TD erst 3 Blutungsfälle und ein "überschiebender" INR-Wert gemeldet. Bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD	---	---		0	---	r p	
Simvastatin	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein (Statin)	p	pk		---	---			geringfügig	Überwachung/Anpassung nötig	Prothrombinzeit bis zur Stabilisierung sorgfältig überwachen, evtl. vorübergehende Verminderung der OAK-Dosis	j	Cholesterolsynthesehemmer/CYP3A4-Substrat	im Schnitt 10 % Dosisverminderung bei Warfarin	---		prob min	prob		1747,3	1747,3	r p
Dihydroergotamin	Mutterkornalkaloid	p	pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	bei gleichzeitiger Therapie sorgfältige INR-Kontrolle	j	Mutterkornalkaloide/CYP3A4-Substrat	lt. ABDA	---		---	---		8,5	8,5	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			FI	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		VD		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Coenzym Q10 (Ubiquinon)	Nahrungsergänzungsmittel				mod	prob	Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie an Patienten zeigte keinen Einfluss auf INR (Engelsen et al. 2003). Aber Fallberichte	Mit Vorsicht anwenden INR-Monitoring	---	---		n			---		poss mod	poss		0	---	n
Glucosamin	Nahrungsergänzungsmittel	p	k. A.		---	---			---	vorsichtshalber überwachen	nach Ansetzen 4 Wochen besonders sorgfältige INR-Kontrolle, ggf. OAK-Dosisanpassungen, gilt auch bei Dosisänderungen und Absetzen von Glucosamin	n			---		---	---		0	---	r p
Omega 3 fettsäuren	Nahrungsergänzungsmittel	p	pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	bei An- und Absetzen besonders sorgfältige INR-kontrolle, ggf. Dosisanpassung, v.A. bei Tagesdosen > 2 g	n	Fischöle		ohne Angaben	es gibt zwei Fallberichte, die Verdachtsfälle bei der TD-kommission zeigen keine relevante Interaktion, lt. FI wird eine vermehrte INR-Kontrolle empfohlen.	h prob mod	hprob	Fish oil	2,7	2,7	a p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Vit. K-haltige Präparate	Nahrungsergänzungsmittel	i	pd		mod	th	Nahrungsmittel	Große Veränderungen in der Nahrungszusammensetzung sollten vermieden oder von engmaschigen INR-Kontrollen begleitet werden.	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	gelegentliche Einnahme von 250-500 µg keine zus. Maßnahmen, nicht über mehrere Tage, bei bestehendem Vit K Mangel auch Beeinträchtigung durch Dosen von 25 µg	j	Vit. K-Derivate	zum Teil werden 100 µg/Tag gegeben, um INR-Fluktuationen zu vermeiden	kontra-indiziert (NE M)	Auf Vitamin Präparate ohne Vitamin K ausweichen, selbst kleinste Mengen können Einfluss auf den INR haben.	prob nonc	prob	für NE M, Vit K-haltige Nahrung: h. prob	0	---	n
Vitamin E	Nahrungsergänzungsmittel	p	pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	Einzelfall, i.d.R. keine IA, aber sehr sorgfältige INR-Kontrolle während ersten 2 Wochen, Pat sollen Arzt über Selbstmedikation informieren	n			---		---	---		0	---	n
Avocado	Nahrungsmittel				mod	prob		Excessiven Gebrauch vermeiden andernfalls engmaschige INR und PT-Kontrollen.	---	---		n			---	h prob nonc	hprob	Große Mengen	0	---	n	
Ethanol	Nahrungsmittel	p/i	pd		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	gelegentlich 1-2 Gläser Wein/Bier, Trinkgewohnheiten nicht abrupt ändern, große Mengen meiden, bei LI Alkohol meiden	j			---	h prob nonc	hprob	bei LI	0	---	n	
Grapefruit	Nahrungsmittel	p	pk	CYP3A4-Inhibitor	---	---			---	---		n		als CYP3A4-Inhibitor nicht genannt	---	prob mod	prob		0	---	n	

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Cilostazol	Periphere Vasodilatoren (PDE-3-Hemmer)	p	pd	Additive Wirkung	maj	th		gleichzeitige Verwendung zweier Antikoagulantien kann das Blutungsrisiko erhöhen. Ist der gleichzeitige Gebrauch erforderlich Patienten auf äußere Blutungen überwachen und auf Zeichen innerer Blutungen achten. Genaue Kontrolle der Labor- und klinischen Parameter wird empfohlen	---	---		j	CYP 3A4-Substrat, in vitro Hemmung	lt. ABDA (hemmt auch reversibel die Thrombozytenaggregation!)	---		---	---		37,1	37,1	r p
Cumarinhaltige Arzneipflanzen	Phytotherapeutika	p	pd		mod	th	Bsp Süßholzwurzel, Angelica silenesis, Don quai	Vorsicht ist geboten. Auf Blutungszeichen achten!	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	nur nach RS mit Arzt, häufigere INR-Kontrollen bei An-/Absetzen, Wirkung von Thrombozytenaggregationshemmung wird nicht beeinträchtigt	n		Angelica silenesis, Don quai	---		---	---		0	---	n
Gingko	Phytotherapeutika	p	pd		maj	prob		Gleichzeitige Gabe vermeiden.	geringfügig	vorsichtshalber überwachen	sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung, Pat. Sollen bei Anzeichen verstärkter Blutungsbereitschaft Arzt aufsuchen	n			---		---	---		7,5	7,5	a p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Johannis-kraut	Phytotherapeutika	i	pk		maj	prob		Gleichzeitige Gabe ist nicht empfohlen. Engmaschige INR-Kontrolle. Dosis nach oben titrieren. Möglichst immer gleiches Präparat einnehmen. Pat informieren dass er nicht ohne Rücksprache Johanniskraut an/absetzen soll.	mittelschwer	Vorsichtshalber kontraindiziert	möglichst meiden, bei An- und Absetzen für 1-3 Wochen besonders engmaschige INR-Kontrolle	j	Hapericin und Hyperforin als CYP 2C9, 3A4, 2D6-Inhibitoren [E.Musch et al. Akute Hepatitis durch Kava-Kava und Johanniskraut: immunvermittelter Mechanismus? Dtsch Med Wochen schr 2006; 131:1214-1217]	BV von Warfarin und PC um bis zu 20% vermindert	sehr stark	Die Notwendigkeit des Einsatzes abwägen. Der Effekt tritt nach einigen Tagen bis zu einer Woche ein, nach einigen Wochen ist der Effekt maximal und bleibt nach Absetzen noch einige Wochen, sehr häufige INR-Kontrollen und Dosisanpassungen sind nötig.	---	---		22,1	22,1	a p
Teufelskralle	Phytotherapeutika	p	pd		---	---			mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	sorgfältige Überwachung (INR/Blutungszeichen), Alternative Paracetamol, Opioide, lokale Therapie. Bei Langzeit-Therapie Gabe von Omeprazol oder Misoprostol	j	NSAR		---		---	---		0	---	r p
Domperidon	Prokinetika				---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		10,1	10,1	r p a p
Bromelain	Proteasen, unspezifische	p	pd	erhöhter Abbau von Gerinnungsfaktoren	mod	th		Mit Vorsicht anwenden. Auf Anzeichen und Symptome von Blutungen achten.	mittelschwer	Vorsichtshalber kontraindiziert	Hersteller führen die Anwendung von OAK als Kontraindikation an	n	Proteasen, unspezifische		---		---	---		0	---	a p
Papain	Proteasen, unspezifische	p	pd	erhöhter Abbau von Gerinnungsfaktoren	---	---			mittelschwer	Vorsichtshalber kontraindiziert	Hersteller führen die Anwendung von OAK als Kontraindikation an	n	Proteasen, unspezifische		---		---	---		0	---	n

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Serrapeptase	Proteasen, unspezifische	p	pd	erhöhter Abbau von Gerinnungsfaktoren	---	---			mittel-schwer	Vorsichtshalber kontraindiziert	Hersteller führen die Anwendung von OAK als Kontraindikation an	n	Proteasen, unspezifische		---	---	---	---	---	0,2	0,2	r p
Modafinil	Psychostimulanzien, Mittel für die ADHD und Nootropika	p	pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	Maßnahmen beziehen sich nur auf Sorafenib, nicht auf andere CYP2C9-Inhibitoren	n	CYP2C9-Inhibitor		---	---	---	---	0	---	r p	
Mesalazin	Salazin	p/i	k. A.		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	INR-Werte besonders sorgfältig überwachen und ggf. die Dosis anpassen	j	Salazine/Antiphlogistika		---	---	---	---	47,3	47,3	r p	
Olsalacin	Salazin	p/i	k. A.		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	INR-Werte besonders sorgfältig überwachen und ggf. die Dosis anpassen	j	Salazine/Antiphlogistika		---	---	---	---	0	---	r p	
Sufasalazin	Salazin	p/i	k. A.		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	INR-Werte besonders sorgfältig überwachen und ggf. die Dosis anpassen	j	Salazine/Antiphlogistika		---	---	poss maj	poss	11,7	11,7	r p	
Kaliumiodid	Schilddrüsenpräparate (Iod)	i	pd	Verminderte Produktion von Gerinnungsfaktoren	mod	prob			---	---	engmaschige INR- oder PT-Kontrolle beim An- und Absetzen von Kaliumiodid regelmäßige Kontrolle während Therapie erhöhte PC Dosen können erforderlich sein.	n	nur Thyreostatika/Schilddrüsenhormone		---	---	---	---	107,5	107,5	r p	

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Levothyroxin	Schilddrüsenpräparate (Schilddrüsenhormon)	p	pd		mod	prob		engmaschige INR- oder PT-Kontrolle beim An- und Absetzen von Schilddrüsenhormonen regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassungen können erforderlich sein. Bei Patienten die stabil mit Schilddrüsenhormonen eingestellt sind sind bei Beginn einer OAK-Therapie keine besonderen Maßnahmen erforderlich.	mittelschwer	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	bei jeder Veränderung des Schilddrüsenhormon-Status oder bei Dosisänderungen besonders engmaschige INR-Kontrolle, ggf. Dosisanpassung	j	Schilddrüsenhormon		stark	Verstärkter Abbau Vit K-abhängiger Gerinnungsfaktoren durch Veränderung des Schilddrüsenhormonhaushaltes. Nur relevant bei An- und Absetzen sowie bei Dosisänderungen des Schilddrüsenhormons.	---	---		1080,3	1080,3 Summe aller Präp.	r p
Liothyronin	Schilddrüsenpräparate (Schilddrüsenhormon)	p	pd		mod	prob		engmaschige INR- oder PT-Kontrolle beim An- und Absetzen von Schilddrüsenhormonen regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassungen können erforderlich sein. Bei Patienten die stabil mit Schilddrüsenhormonen eingestellt sind sind bei Beginn einer OAK-Therapie keine besonderen Maßnahmen erforderlich.	mittelschwer	in bestimmten Fällen Überwachung/Anpassung nötig	bei jeder Veränderung des Schilddrüsenhormon-Status oder bei Dosisänderungen besonders engmaschige INR-Kontrolle, ggf. Dosisanpassung	j	Schilddrüsenhormon		stark	Verstärkter Abbau Vit K-abhängiger Gerinnungsfaktoren durch Veränderung des Schilddrüsenhormonhaushaltes. Nur relevant bei An- und Absetzen sowie bei Dosisänderungen des Schilddrüsenhormons.	---	---		37,9	37,9	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			FI	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		VD		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Carbimazol	Schilddrüsenpräparate (Thyreostatika)	i	pd		mod	prob		engmaschige INR- oder PT-Kontrolle beim An- und Absetzen von Thyreostatika regelmäßige Kontrolle während Therapie erhöhte PC Dosen können erforderlich sein.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	bei jeder Veränderung des Schilddrüsenhormon-Status oder bei Dosisänderungen besonders engmaschige INR-Kontrolle, ggf. Dosisanpassung	n	Thyreostatikum	FI nennt nur Schilddrüsenhormone	stark	Verstärkter Abbau Vit K-abhängiger Gerinnungsfaktoren durch Veränderung des Schilddrüsenhormonhaushaltes. Nur relevant bei An- und Absetzen sowie bei Dosisänderungen des Thyreostatikums.	---	---		22,3	22,3	r p
Propylthiouracil	Schilddrüsenpräparate (Thyreostatika)	i	pd		mod	prob		engmaschige INR- oder PT-Kontrolle beim An- und Absetzen von Thyreostatika regelmäßige Kontrolle während Therapie erhöhte PC Dosen können erforderlich sein.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	bei jeder Veränderung des Schilddrüsenhormon-Status oder bei Dosisänderungen besonders engmaschige INR-Kontrolle, ggf. Dosisanpassung	j	Thyreostatikum/Thiouracil		stark	Verstärkter Abbau Vit K-abhängiger Gerinnungsfaktoren durch Veränderung des Schilddrüsenhormonhaushaltes. Nur relevant bei An- und Absetzen sowie bei Dosisänderungen des Thyreostatikums.	---	---		1,4	1,4	r p
Thiamazol (Methimazol)	Schilddrüsenpräparate (Thyreostatika)	i	pd		mod	prob		engmaschige INR- oder PT-Kontrolle beim An- und Absetzen von Thyreostatika regelmäßige Kontrolle während Therapie erhöhte PC Dosen können erforderlich sein.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	bei jeder Veränderung des Schilddrüsenhormon-Status oder bei Dosisänderungen besonders engmaschige INR-Kontrolle, ggf. Dosisanpassung	n	Thyreostatikum	nur Schilddrüsenhormone in FI	stark	Verstärkter Abbau Vit K-abhängiger Gerinnungsfaktoren durch Veränderung des Schilddrüsenhormonhaushaltes. Nur relevant bei An- und Absetzen sowie bei Dosisänderungen des Thyreostatikums.	---	---		33,3	33,3	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Ko mm		DDD	Komm
Capsaicin	topische Mittel gegen Muskel- und Gelenkschmerzen	p	k. A.		mod	th	Hemmt Plättchenaggregation bei Ratten, gesteigerte fibrinolytische Aktivität bei Konsumenten.	Auf Anzeichen und Symptome starker Blutungen achten. Es wird empfohlen Capsaicin-Präparate vor der Einnahme von OAK abzusetzen und große Mengen roten Pfeffers zu vermeiden.	---			n		nur topisch	---		---	---		0	---	a p
Influenza - Impfstoff	virale Impfstoffe	i	k. A.		---	---			---			n			---		prob min	prob		0	---	r p
Cyclophosphamid	Zytostatika: alkylierende Mittel	p	k. A.		---	---			---			n			---		poss mod	poss	in CM F-Kombi	0	---	r p
Ifosfamid	Zytostatika: alkylierende Mittel	p	k. A.		---	---			---			n			---		poss nonc	poss		0	---	r p
5-Fluorouracil	Zytostatika: Antimetabolite	p	pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	Maßnahmen beziehen sich nur auf Sorafenib, nicht auf andere CYP2C9-Inhibitoren	n	CYP2C9-Inhibitor		stark	Enzymhemmung tritt 24 h nach der Einnahme auf, zeitnaher Kontrolltermin ist nötig. Bei An-/Absetzen und bei jeder Dosisänderung Kontakt mit TD	prob maj	prob		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
6-Mercaptopurin	Zytostatika: Antimetabolite	i	pd		---	---			mittel-schwer	Über-wachung/ Anpas-sung nötig	besonders sorgfältige INR-Kontrolle, OAK-Dosis entsprechend erhöhen	j	Purin-Antagonist	in Fallberichten war mehr als die doppelte Dosis nötig	mög-lich	Mechanis-mus nicht bekannt, möglicher-weise verstärken-der Einfluss auf Synthese und Aktivität von Prothrombin. An-/ Absetzen und bei jeder Dosisände-rung Kontakt mit TD aufnehmen	h prob mod	hprob		0,4	0,4	r p
Methotrexat	Zytostatika: Antimetabolite	p	k. A.		---	---			---	---		n			---		poss mod	poss	für CM F-Ko mbi	64,6	42,7 (bei RA) 21,9 (als Zytos tatiku m)	r p
Capecitabin	Zytostatika: Fluoro-pyrimidin	p	pk	CYP 2C9-Intera ktion?	---	---			mittel-schwer	Über-wachung/ Anpas-sung nötig	besonders sorgfältige INR-Kontrolle, ggf. Dosis anpassen, bis zu einen Monat nach Absetzen des Capecit. Kontrolle fortsetzen	j	Fluoro-pyrimidin	protrahierter Verlauf der Wechsel-wirkung	stark	Enzym-hemmung tritt 24 h nach der Einnahme auf, zeitnaher Kontroll-termin ist nötig. Bei An-/ Absetzen und bei jeder Dosisände-rung Kontakt mit TD	---	---		1,3	1,3	r p
Gemcitabin	Zytostatika: Fluoro-pyrimidin	p	pk	CYP 2C9-Intera ktion?	---	---			mittel-schwer	Über-wachung/ Anpas-sung nötig	besonders sorgfältige INR-Kontrolle, ggf. Dosis anpassen, bis zu einen Monat nach Absetzen des Gemcit. Kontrolle fortsetzen	n	Fluoro-pyrimidin	protrahierter Verlauf der Wechsel-wirkung	---		prob mod	prob		34,6	34,6	r p
Anastrozol	Zytostatika: Hormonanta-gonisten und verwandte Mittel	p	pk		---	---			gering-fügig	vor-sichtshalber über-wachen	Maßnahmen beziehen sich nur auf Sorafenib, nicht auf andere CYP2C9-Inhibitoren	n	CYP2C9-Inhibitor	aber angebl. keine Interaktion	---		---	---		118,6	118,6	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			FI	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		VD		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Bicalutamid	Zytostatika: Hormonantagonisten und verwandte Mittel	p	pk		maj	th	Verdrängung aus PEB	Sorgfältige INR-Kontrollen entsprechende Dosisanpassungen durchführen.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	gilt für Androgene, sorgfältige INR-Kontrolle, ggf. Dosisanpassung	n	(Anti-)Androgen	nur anabole Steroide in FI	---		---	---		56,2	56,2	r p
Raloxifen	Zytostatika: Hormonantagonisten und verwandte Mittel	p	pk		---	---			mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	besonders engmaschige INR-Kontrolle über einige Tage, nach An-/Absetzen und Dosisänderungen, ggf. Dosisanpassung	n	Antiöstrogen	für Warfarin und Tamoxifen/Toremifen Dosisreduktion um die Hälfte bis zu 2 Drittel empfohlen	---		prob min	prob		7,4	7,4	r p
Tamoxifen	Zytostatika: Hormonantagonisten und verwandte Mittel	p	pk		maj	th		Kontraindiziert zur Reduktion des Risikos von Brustkrebs bei Hochrisiko-Patienten mit duktalem Karzinomen. Andernfalls engmaschige INR-Kontrolle beim An- und Absetzen von Tamo. regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassung kann erforderlich sein.	mittelschwer	Überwachung/Anpassung nötig	besonders engmaschige INR-Kontrolle über einige Tage, nach An-/Absetzen und Dosisänderungen, ggf. Dosisanpassung	j	Antiöstrogen	für Warfarin und Tamoxifen/Toremifen Dosisreduktion um die Hälfte bis zu 2 Drittel empfohlen	mög- lich	Wahr- scheinlich durch Hemmung des Metabolis- mus. Bei An- /Absetzen und bei jeder Dosisände- rung Kontakt mit TD	prob nonc	prob		5	5	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Toremifem	Zytostatika: Hormonantagonisten und verwandte Mittel	p	pk		---	---			mittel-schwer	Über-wachung/ Anpas-sung nötig	besonders engmaschige INR-Kontrolle über einige Tage, nach An-/Absetzen und Dosisänderungen, ggf. Dosisanpassung	n	Antiestrogen	für Warfarin und Tamoxifen/ Toremifem Dosis-reduktion um die Hälfte bis zu 2 Drittel empfohlen	---		---	---		0	---	r p
Trastuzumab	Zytostatika: IgG-Antikörper	p	k. A.		---	---			---	---		n			---		poss maj	poss		0,5	0,5	r p
Sorafenib	Zytostatika: Multi-Kinase-Inhibitor	p	pk		---	---			gering-fügig	vor-sichtshalber über-wachen	Vorsichtshalber sollen die Blutgerinnungs-parameter besonders engmaschig überwacht werden, wenn Warfarin oder PC. unter einer Behandlung mit Sorafenib eingeführt oder abgesetzt werden.	j	CYP3A4-Substrat/ CYP2C9-Inhibitor		---		---	---		---	---	r p
Carboplatin	Zytostatika: Platinkomplex	p	k. A.		---	---			---	---		n			---		h impr maj	himpr	in Kombi mit Etoposid	0	---	r p
Etoposid	Zytostatika: Podophylotoxin-Derivat	p	k. A.		---	---			---	---		n			---		h impr maj	himpr	in Kombi mit Carboplatin	0	---	r p
Sunitinib	Zytostatika: Protein-Tyrosin-Kinase-Inhibitor	p	pd		---	---			gering-fügig	vor-sichtshalber über-wachen	regelmäßige Kontrolle von INR und Thrombozytenzahl, sowie körperliche Untersuchungen	j	CYP3A4-Substrat		---		---	---		0	---	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			F I	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		V D		
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD	Komm
Ibritumomab-Tiuxetan	Zytostatika: Radiotherapeutika	p	k. A.		mod	th		Erhöhtes Risiko schwerer Blutungen. Zudem müssen aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos die Transfusionstechniken angepasst werden. Häufigere Kontrollen der Thrombozytenzahlen durchführen. (Erhöhtes Risiko von Thrombozytopenie)	---	---		n			---	---			0	---	r p	
Docetaxel	Zytostatika: Taxan	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---				2,3	2,3	r p	
Paclitaxel	Zytostatika: Taxan	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		prob mod	prob	0	---	r p	
Erlotinib	Zytostatika: Tyrosinkinaseinhibitor	p	pk		mod	th		engmaschige INR- oder PT-Kontrolle beim An- und Absetzen von Erlotinib regelmäßige Kontrolle während Therapie Dosisanpassungen können erforderlich sein.	---	---		j	CYP 3A4-Substrat		---				49,1	49,1	r p	
Imatinib	Zytostatika: Tyrosinkinaseinhibitor	p	pk		---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	Maßnahmen beziehen sich nur auf Sorafenib, nicht auf andere CYP2C9-Inhibitoren	n	CYP2C9-Inhibitor	lt. www.fnt.nl in vitro	ohne Angaben	CYP2C9-Hemmer in vitro. Inwiefern es zu einer relevanten Interaktion führen kann, ist nicht bekannt.	---	---		1,5	1,5	r p

AM	ATC/SK	Art der Interaktion			Drugdex				ABDA-Datenbank			FI	www.fnt.nl		Holbrook-Review			Verordnungen 2007		VD	
		W	T	Komm	SG	DG	Komm	Maß	bis April 2009	ab Mai 2009	Maß		evtl Gruppe (ABDA/FT)	Komm	Eint.	Maß	Ka./SG	Ka. ks. IA	Komm		DDD
Vincristin	Zytostatika: Vinca-Alkaloide	p	pk		---	---			---	---		j	CYP3A4-Substrat		---		---		0	---	rp
Mitotan	Zytostatika: zytotoxisch auf Nebennieren	i	pk	CYP-Induktion?	---	---			geringfügig	vorsichtshalber überwachen	besonders sorgfältige INR-Kontrollen, Dosiserhöhungen können über mehrere Wochen erforderlich sein	n			---		---		0	---	rp
Chelat-Therapie		i	k.A.		---	---			---			n			---		prob mod	prob	0	---	rp

*It. www.GeneMedRx.com, hier nur aufgelistet, wenn nicht an anderer Stelle schon genannt, bei bereits aufgeführten Wirkstoffen Abgleich mit daten ABDA-Datenbank; **Kim KA et al.; Effect of probenecid on the pharmacokinetics of carbamazepine in healthy subjects; Eur J Clin Pharmacol. 2005 Jun; 61(4):275-80. Epub 2005 May 25; ***Holbrook-Review

W=Wirkung, T=Typ, Komm=Kommentar; SG=Schweregrad, Ka=Kausalität, DDD=defined daily doses in Mio, Maß.= zu ergreifende Maßnahmen/sonstige Angaben, Eint=Einteilung, VD=Verfügbarkeit in Deutschland; p=potentiation (Wirkverstärkung) i= inhibition (Wirkabschwächung); pd=pharmakodynamisch, pk=pharmakokinetisch; k.A./--- = keine Angaben; rp= rezeptpflichtig; ap=apothekenpflichtig; j=ja; n=nein; FI=Fachinformation; ATC/SK= ATC-Gruppe/Substanzklasse; maj=major; mod=moderate; min=minor; est=established; prob.=probable; th=theoretical; poss=possible; nonc=nonclinical; hprob=hprob; himpr=highly improbable

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Abmagerungsmittel, excl. Diätetika Schweregrad: nicht bekannt klin. Relevanz: nicht bekannt	Orlistat	(p)	pd	nicht einnehmen!	absetzen	absetzen	absetzen	Fragliche Wirkverstärkung, da es bei der Einnahme nicht nur zu einer verminderten Vit K-Aufnahme, sondern auch durch die evtl auftretenden Durchfälle zu einer verminderten Phenprocoumon-Resorption und einer Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs kommen kann. Somit ist auch ein inhibierender Effekt nicht auszuschließen. Die laut ABDA einzuhaltende obst- und gemüsereiche Ernährung verbunden mit zusätzlicher Vitamin-Einnahme würde den INR noch mehr durcheinander bringen. Der Schweregrad ist nicht einzuschätzen, klinische Relevanz mittel, und die gemeinsame Einnahme ist nicht zu empfehlen (auch KI in Fachinfo Alli@).
Analgetika (Andere Analgetika und Antipyretika) Schweregrad: kein klin.Relevanz: keine	Metamizol	p	pd	keine	keine	keine	keine	Keine CYP-Interaktionen, kein erhöhtes Risiko für GI-Blutungen.
	Phenazon	p	pd					Nicht klinisch relevant, spielt in D keine Rolle
	Propyphenazon	p	pd					Kein Einfluss auf die Gerinnung, wie Metamizol
Analgetika (Andere Analgetika und Antipyretika) Schweregrad: niedrig klin.Relevanz: niedrig	Paracetamol	p	pd	keine	keine	keine	keine	Schweregrad höchstens niedrig, keine zusätzliche Aktivität nötig, normale INR-Kontrollen ausreichend.
Analgetika (Coxib) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz:niedrig	Celecoxib	p	pd/pk	keine	keine	keine	keine	Bei allen Coxiben Schweregrad und klin. Relevanz niedrig, keine Maßnahmen erforderlich
	Etoricoxib	p	pd					
	Parecoxib	p	pd					
Analgetika (NSAR) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Flufenaminsäure	p	pd	keine	keine	keine	keine	Nur topisch, deshalb keine Relevanz
	Ketoprofen	p	pd					Nur topisch, deshalb keine Relevanz (Augentropfen, zudem auch sehr geringe Dosis)
	Ketorolac	p	pd					

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Analgetika (NSAR) Schweregrad: niedrig-mittel klin. Relevanz: niedrig	Nabumeton	p	pd	auf Blutungs- zeichen achten, Pat auf die Anzeichen innerer Blutungen (zum Beispiel Blut im Stuhl) aufmerksam machen. Wenn möglich auf andere Substanzen (Paracetamol, Metamizol, Coxibe) zurück greifen	auf Blutungs- zeichen achten, Pat auf die Anzeichen innerer Blutungen (zum Beispiel Blut im Stuhl) aufmerksam machen. Wenn möglich auf andere Substanzen (Paracetamol, Metamizol, Coxibe) zurück greifen	auf Blutungs- zeichen achten, Pat auf die Anzeichen innerer Blutungen (zum Beispiel Blut im Stuhl) aufmerksam machen. Wenn möglich auf andere Substanzen (Paracetamol, Metamizol, Coxibe) zurück greifen	auf Blutungs- zeichen achten, Pat auf die Anzeichen innerer Blutungen (zum Beispiel Blut im Stuhl) aufmerksam machen. Wenn möglich auf andere Substanzen (Paracetamol, Metamizol, Coxibe) zurück greifen	Finden kaum Verwendung, deshalb klinische Relevanz niedrig
	Oxaceprol	p	pd					
	Proglumetacin	p	pd					
	Tiaprofensäure	p	pd					
Analgetika (NSAR) Schweregrad: sehr hoch klin. Relevanz: hoch	Phenylbutazon	p	pd/pk	kontraindiziert, auf geeignete Alternativen (Meloxicam, Coxibe, top. Diclo, oder andere NSAR) ausweichen	Absetzen, auf geeignete Alternativen (Meloxicam, Coxibe, top. Diclo, oder andere NSAR) ausweichen	Absetzen, auf geeignete Alternativen (Meloxicam, Coxibe, top. Diclo, oder andere NSAR) ausweichen	kontraindiziert, auf geeignete Alternativen (Meloxicam, Coxibe, top. Diclo, oder andere NSAR) ausweichen	es gibt geeignete Alternativen, z. Bsp. Coxibe
	Piroxicam	p	pd					es gibt geeignete Alternativen, z. Bsp. Coxibe (auch, wenn lt. Drugdex unterschiedliche Bewertung)
	Salicylate, topisch	p	pd					Resorption nicht auszuschließen, deshalb Schweregrad sehr hoch, klinische Relevanz hoch, kontraindiziert, da geeignete Alternativen zur Verfügung stehen (zur Schmerz- und Entzündungshemmung besser Ketoprofen- oder Diclofenac-haltige Präparate, zur Lösung von Hornhaut o.ä. besser auf Milchsäure-Präparate oder andere geeignete Präparate ausweichen).
Analgetika (NSAR) Schweregrad: sehr hoch klin. Relevanz: sehr hoch	Acetylsalicylsäure	p	pd	als Analgetikum kontraindiziert, Pat aufklären, dass auch viele AM unter anderem Namen (z.Bsp Thomapyrin®) den Wirkstoff ASS enthalten. Auf geeignete Alternativen (Meloxicam, Coxibe, top. Diclo, oder andere NSAR) ausweichen	Absetzen, Pat aufklären, dass auch viele AM unter anderem Namen (z.Bsp Thomapyrin®) den Wirkstoff ASS enthalten. Auf geeignete Alternativen (Meloxicam, Coxibe, top. Diclo, oder andere NSAR) ausweichen	Absetzen, Pat aufklären, dass auch viele AM unter anderem Namen (z.Bsp Thomapyrin®) den Wirkstoff ASS enthalten. Auf geeignete Alternativen (Meloxicam, Coxibe, top. Diclo, oder andere NSAR) ausweichen	als Analgetikum kontraindiziert, Pat aufklären, dass auch viele AM unter anderem Namen (z.Bsp Thomapyrin®) den Wirkstoff ASS enthalten. Auf geeignete Alternativen (Meloxicam, Coxibe, top. Diclo, oder andere NSAR) ausweichen	
	Salicylsäure	p	pd					

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Analgetika (Opioide) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Buprenorphin	p	pk	keine	keine	keine	keine	Nur theoretisch, da CYP3A4-Substrat, jedoch Gabe von sehr geringen Mengen, so dass keine Relevanz, in Gerinnungssprechsstunde noch keine Interaktion aufgetreten
	Fentanyl	p	pk					
	Methadon	p	pk					
	Oxycodon	p	pk					
	Tilidin	p	k.A.					
	Tramadol	p	pk					
Anästhetikum Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Propofol	i	k.A.	keine	keine	Keine	keine	Interaktion ist abhängig von verwendetem FAM (bezieht sich auf einen Einzelfall bei einem Patienten nach Applikation lipidhaltiger Propofol-Zubereitung, die auch Vit K enthielt), da bestimmte Fette unterschiedliche Vit K – Gehalte haben, Patienten, die Propofol bekommen, sind jedoch i.d.R. nicht marcumarisiert sondern erhalten NMH, so dass keine Relevanz.
	Ketamin	p	pk					Nur in geringen Mengen kurzfristig eingesetzt, zudem Pat vor OP auf NMH umgestellt, somit keine Relevanz
Andere Urologika, inkl. Spasmolytika (Muskarin- Rezeptor-Antagonist) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Tolterodin	p	pk	keine	keine	keine	keine	
Andere Urologika, inkl. Spasmolytika (PDE5- Inhibitor) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Sildenafil	p	pk	keine	keine	keine	keine	
Antiarrhythmika, Klasse I und III Schweregrad: mittel klin. Relevanz: mittel	Propafenon	p	pk	Monitoring	keine	keine	Monitoring	Geringeres Risiko als Amiodaron, sehr selten eingesetzt, von Prof Schinzel noch nie eine Interaktion gesehen, INR beobachten
Antiarrhythmika, Klasse I und III Schweregrad: hoch klin. Relevanz: hoch	Amiodaron	p	pd	INR für mind 3 Wochen nach An- und Absetzen kontrollieren		Kontrolle der Schilddrüsenpara- meter, um Einfluss veränderter Funktion rechtzeitig zu erkennen	INR für mind 3 Wochen nach An- und Absetzen kontrollieren	Datenlage sehr unklar, auch Auswirkungen auf Schilddrüse müssen beachtet werden. Evtl. Ausweichen auf den neuen Wirkstoff "Dronedaron", da dieser kein Jod enthält! Dieser führt bei den neuen oralen Antikoagulationen zu einer verbesserten Resorption.

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Antibiotika Schweregrad: mittel klin. Relevanz: keine	Chloramphenicol	p	pk	In D nur topisch, keine Maßnahmen erforderlich.	In D nur topisch, keine Maßnahmen erforderlich.	In D nur topisch, keine Maßnahmen erforderlich.	In D nur topisch, keine Maßnahmen erforderlich.	Keine klin. Relevanz da nur top. Präparate auf dem deutschen Markt, diese sind ohne IA-Potential, bei oraler Gabe Einfluss auf die Darmflora, INR beobachten.
Antibiotika Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Fosfomycin	p	pd	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	Renal eliminiert, keine Auswirkung auf Darmbakterien, Einsatz bei Blasenentzündung, dort meist auch kein Einfluss des Infektes auf den INR. Keine Relevanz
	Nitrofurantoin	p	pd					
	Trimethoprim	p	pd					
	Fusidinsäure	p	pd					
Antibiotika (Aminoglycosid) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Methenamin	p	pd	keine	keine	keine	keine	sehr selten eingesetzt Zur Darmdekontamination, in der Regel keine Maßnahmen erforderlich
	Amikacin	p	pd	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	
	Paromomycin	p	pd					
	Tobramycin	p	pd					
	Gentamicin	p	pd	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben, bei topischer Anwendung keine Maßnahmen erforderlich	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben, bei topischer Anwendung keine Maßnahmen erforderlich	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben, bei topischer Anwendung keine Maßnahmen erforderlich	renale Ausscheidung
	Kanamycin	p	pd	keine	keine	keine	keine	
Neomycin	p	pd						
Antibiotika (Carbapenem) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Ertapenem	p	pk/pd	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	Keine klin. Relevanz. Verabreichung meist stationär (da nur i.v.), dort eher NMH als Phenprocoumon.
	Imipinem	p	pd					
	Meropenem	p	pd					

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise				
Antibiotika (Cephalosporin) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: keine	Cefaclor	p	pd									
	Cefadroxil	p	pd									
	Cefalexin	p	pd									
	Cefazolin	p	pd									
	Cefepim	p	pd									
	Cefixim	p	pd									
	Cefotaxim	p	pd	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben					
	Cefotiam	p	pd									
	Cefoxitin	p	pd									
	Cefpodoxim	p	pd									
	Ceftazidim	p	pd									
	Ceftibuten	p	pd									
Ceftriaxon	p	pd										
Cefuroxim	p	pd										
Antibiotika (Glycopeptid) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Teicoplanin	p	pd					INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	i.v. Ausscheidung über die Niere, deshalb kein Einfluss auf Darmkeime
	Vancomycin	p	pd									
	Tigecyclin	p	pd									
Antibiotika (Gyrasemmer) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: keine	Enoxacin	p	pd					INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	Ausscheidung über Faeces geringer als bei Ciprofloxacin
	Pipemidsäure	p	pd									
Antibiotika (Gyrasemmer) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Norfloxacin	p	pd	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	Ausscheidung überwiegend renal				

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Antibiotika (Gyrasehemmer) Schweregrad: niedrig-mittel klin. Relevanz: mittel	Ciprofloxacin	p	pd	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	Einfluss auf die Darmflora, häufig eingesetzt Wegen Gefahr der Leberschädigung auch Leberwerte kontrollieren Ausscheidung über die Niere
	Moxifloxacin	p	pd					
	Ofloxacin	p	pd					
Antibiotika (Gyrasehemmer) Schweregrad: niedrig-mittel klin. Relevanz: niedrig	Levofloxacin	p	pd	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	Wie Ciprofloxacin, aber seltener eingesetzt
Antibiotika (Ketolid) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: keine	Telithromycin	p	pk/pd	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	
Antibiotika (Lincosamid) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Clindamycin	p	pd	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	
Antibiotika (Makrolid) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: hoch	Erythromycin	p	pk	INR für mind 3 Wochen nach An- und Absetzen kontrollieren	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR für mind 3 Wochen nach An- und Absetzen kontrollieren	CYP-Interaktion, engmaschige Kontrolle erforderlich (2 x Woche)
Antibiotika (Makrolid) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: keine	Spiramycin	p	pk	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	
Antibiotika (Makrolid) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: mittel	Roxythromycin	p	pk	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	
Antibiotika (Makrolid) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Azithromycin	p	pk	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	
	Clarithromycin	p	pk					

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Antibiotika (Nitroimidazol) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: hoch	Metronidazol	p	pk	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	Der Hinweis der niederländischen Datenbank, dass bei einmaliger Gabe von 2 g keine Maßnahmen erforderlich sind, ist in D nicht relevant, da solch eine Einsatz nicht erfolgt (in NL evtl. als Endokarditisprophylaxe)
Antibiotika (Oxazolidinon) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Linezolid	p	pd	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	Keine Interaktion erwartet
Antibiotika (Penicillin) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Amoxicillin	p	pd	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	
	Dicloxacillin	p	pd					
	Phenoxymethylpenicillin	p	pd					
	Piperacillin	p	pd					
Antibiotika (Penicillin) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Amoxicillin/ Clavulansäure	p	pd	Monitoren, INR-Abweichungen können auch Infekt-bedingt sein!	keine	Monitoren, INR-Abweichungen können auch Infekt-bedingt sein!	Monitoren, INR-Abweichungen können auch Infekt-bedingt sein!	
Antibiotika (Polypeptid) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Colistin	p	pd	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	Wird sehr selten eingesetzt, zur Darmdekontamination bei Intensivpatienten, dort keine Bedeutung, da NMH statt Phenproc.
Antibiotika (Sulfon) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Dapson	p	pd	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	Interaktion lediglich bei Sulfonamiden, Dapson gehört jedoch zur Gruppe der Sulfone
Antibiotika (Sulfonamid) Schweregrad: niedrig-mittel klin. Relevanz: keine	Sulfadiazin	p	pk	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	
	Sulfamethoxazol	p	pk					

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Antibiotika (Sulfonamid) Schweregrad: niedrig-mittel klin. Relevanz: niedrig	Sulfamethoxazol/ Trimethoprim	p	pk	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	
Antibiotika (Tetracyclin) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Doxycyclin	p	pd	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	keine	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	INR-Kontrolle, der Infekt selbst kann Auswirkungen auf den INR-Wert haben	
	Minocyclin	p	pd					
	Tetracyclin	p	pd					
Antidepressiva (NA-D- Serotonin RI) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Bupropion	p	k.A.	Monitoren, da bis jetzt fehlende Daten	keine	keine	Monitoren, da bis jetzt fehlende Daten	Noch keine Daten vorhanden
Antidepressiva (Anxiolytika) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Buspiron	p	pk	keine	keine	keine	keine	
Antidepressiva (SSRI)	Citalopram	p	pd					
	Duloxetin	p	pd	auf Blutungs- zeichen achten, Pat auf die Anzeichen innerer Blutungen (zum Beispiel Blut im Stuhl) aufmerksam machen.	auf Blutungs- zeichen achten, Pat auf die Anzeichen innerer Blutungen (zum Beispiel Blut im Stuhl) aufmerksam machen.	auf Blutungs-zeichen achten, Pat auf die Anzeichen innerer Blutungen (zum Beispiel Blut im Stuhl) aufmerksam machen.	auf Blutungs- zeichen achten, Pat auf die Anzeichen innerer Blutungen (zum Beispiel Blut im Stuhl) aufmerksam machen.	Verhindern die Thrombozytenaggregation über Serotoninrezeptoren der Blutplättchen. Vermehrte INR-Kontrollen erhöhen nicht die Sicherheit, besser PFA 100 testen (induzierte Thrombozytenaggregation). Schweregrad schwer zu beurteilen
	Escitalopram	p	pd					
	Fluoxetin	p	pk/pd					
	Fluvoxamin	p	pd					
	Paroxetin	p	pd					
	Sertralin	p	pk/pd					
	Trazodon	p	pd					
Venlafaxin	p	pd						

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Antidepressiva (tricycl.) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Amitryptilin	p/i	pk	keine	keine	keine	keine	
	Clomipramin	p/i	pk					
	Desipramin	p/i	pk					
	Doxepin	p/i	pk					
	Imipramin	p/i	pk					
	Nortriptylin	p/i	pk					
	Opipramol	p/i	pk					
Trimipramin	p/i	pk						
Antidiabetika excl. Insuline Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: keine	Acarbose	p	k.A.	keine	keine	keine	keine	
Antidiabetika excl. Insuline (Dipeptidyl-Peptidase4- Inhibitor) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Sitagliptin	i	k.A.	Monitoren, Gefahr der Pankreatitis	keine	auf Anzeichen einer Pankreatitis achten	Monitoren, Gefahr der Pankreatitis	Gefahr der Pankreatitis, muss auf alle Fälle überwacht werden, Auswirkungen auf INR sind noch nicht bekannt
Antidiabetika excl. Insuline (Glinid) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Nateglinid	p	pk	keine	keine	keine	keine	
	Repaglinid	p/i	pk					
Antidiabetika excl. Insuline (Glitazon) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Pioglitazon	i	k.A.	keine	keine	keine	keine	
	Rosiglitazon	i	k.A.					
Antidiabetika excl. Insuline (Inkretin-Mimetikum) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Exenatid	p/i	pd	Monitoren	keine	keine	Monitoren	
Antidiabetika excl. Insuline (Metformin) Schweregrad: mittel klin. Relevanz: mittel	Metformin	i	k.A.	Monitoren	keine	keine	Monitoren	

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Antidiabetika excl. Insuline (Sulfonylharnstoff) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Glibenclamid	p	pk	keine	keine	keine	keine	
	Gliclazid	p	pk					
	Glimepirid	p	pk					
	Gliquidon	p	pk					
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Aprepitant	i	pk	keine	keine	keine	keine	Meist nur kurzfristig eingesetzt, dann ohne Bedeutung
	Fosaprepitant	i	pk					
	Granisetron	p	pk					
Antiepileptika Schweregrad: hoch klin. Relevanz: hoch	Carbamazepin	i	pk	INR für mind 3 Wochen kontrollieren	keine	keine	INR für mind 3 Wochen kontrollieren	
Antiepileptika Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Ethosuximid	p	pk	keine	keine	keine	keine	
	Felbamat	p	pk					
	Tiagabin	p	pk					
	Zonisamid	p	pk					
Antiepileptika Schweregrad: niedrig-mittel klin. Relevanz: niedrig-mittel	Valproinsäure	p	pd/pk	Monitoren	keine	keine	Monitoren	Viel eingesetzt, hepat. Elimination, hohe PEB, altbekannte Substanz, müsste eigentlich in Fachinformation stehen
Antiepileptika (Barbiturat) Schweregrad: sehr hoch klin. Relevanz: sehr hoch	Phenobarbital	i	pk	engmaschig monitoren, evtl. Dosis um 30% erhöhen	bei Phenprocoumon- Neueinstellung von Phenobarbital-Pat. berücksichtigen, dass hohe Dosen erforderlich	keine	engmaschig monitoren, evtl. Dosis um 30% erniedrigen	
	Primidon	i	pk					
	Thiopental	i	pk					
Antiepileptika (Hydantoin) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: hoch	Phenytoin	i	pk	INR für mind 3 Wochen kontrollieren	keine	keine	INR für mind 3 Wochen kontrollieren	Wie Carbamazepin CYP-Induktor, Interaktion tritt verzögert auf

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Antihypertonika (Angiotensin-II- Antagonisten) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Telmisartan	i	k.A.	keine	keine	keine	keine	
	Candesartan	p	pk					
	Irbesartan	p	pk					
	Losartan	p	pk					
Antihypertonika (ET-1 - Antagonist) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: hoch	Bosentan	i	pk	Monitoren	keine	keine	Monitoren	Widersprüchliche Aussagen, in Fachinformation nur unter CYP2C9-Substrat, wäre dann sehr theoretisch, Schweregrad und Relevanz hoch, da häufig bei Patienten mit rezidivierenden Lungenembolien eingesetzt, erfordert engmaschige Kontrollen
	Sitaxentan	p	pk					
Antimykotika (Allylamin) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Terbinafin	i/p***	k.A.	keine	keine	keine	keine	
Antimykotika (Azol) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: hoch	Fluconazol	p	pk	engmaschige INR- Kontrollen	keine	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	Angaben zur Dosisreduktion um 50% beziehen sich auf Warfarin, engmaschig kontrollieren, Schweregrad und Relevanz hoch
	Itraconazol	p	pk					
	Ketoconazol	p	pk					Relativ neu, keine Erfahrungen, deshalb engmaschig kontrollieren
	Posaconazol	p	pk					Bei Aspergillen keine orale Alternative, seltener eingesetzt als Fluconazol, engmaschig kontrollieren
	Voriconazol	p	pk					

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Antimykotika (Azol) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: sehr hoch	Miconazol	p	pk	kontraindiziert, auf Therapiealternativen ausweichen:lokal (Mundhöhle) ersetzen durch Nystatin oder Ampho B. Tabletten durch Ampho B oral ersetzen. Lokal (vaginal) Clotrimazol einsetzen	absetzen, auf Therapiealternativen ausweichen:lokal (Mundhöhle) ersetzen durch Nystatin oder Ampho B. Tabletten durch Ampho B oral ersetzen. Lokal (vaginal) Clotrimazol einsetzen	absetzen, auf Therapiealternativen ausweichen:lokal (Mundhöhle) ersetzen durch Nystatin oder Ampho B. Tabletten durch Ampho B oral ersetzen. Lokal (vaginal) Clotrimazol einsetzen	kontraindiziert, auf Therapiealternativen ausweichen:lokal (Mundhöhle) ersetzen durch Nystatin oder Ampho B. Tabletten durch Ampho B oral ersetzen. Lokal (vaginal) Clotrimazol einsetzen	Schweregrad und klinische Relevanz hoch, auf Therapiealternativen ausweichen
Antimykotika (Azol) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Bifonazol	p	pk	keine	keine	keine	keine	Datendiskrepanz, Schweregrad und Relevanz niedrig, keine Maßnahmen erforderlich, da Anwendung nur topisch
	Clotrimazol	p	pk					
	Econazol	p	pk					
Antipsoriatika Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Methoxsalen	p	pk	keine	keine	keine	keine	
Antipsychotika (Neuroleptika) (atypisch) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Aripiprazol	p	pk	keine	keine	keine	keine	Steht nur in Drugdex und dort nur in Kombination mit Fluoxetin
	Clozapin	p	pk					
	Olanzapin	p	k.A.					
	Quetiapin	p	pk					
	Risperidon	p	pk					
Zotepin	p	pk		Evtl. Verdrängung aus PEB als Mechanismus?				
Antipsychotika (Neuroleptika) (klassisch) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Haloperidol	p	pk	keine	keine	keine	keine	

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Antithrombotische Mittel (aktiviertes Protein C) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: niedrig	Drotrecogin alfa	p	pd	engmaschige Kontrolle der Gerinnungspara- meter (2 x tgl.), ggf. Antagonisierung mit PPSB, Phenprocoumon Pause	kontraindiziert	Phenprocoumon Absetzen. engmaschige Kontrolle der Gerinnungspara- meter (2 x tgl.), ggf. Antagonisierung mit PPSB	engmaschige Kontrolle der Gerinnungspara- meter (2 x tgl.), ggf. Antagonisierung mit PPSB	Blutungsrisiko ist gegeben, wenn es indiziert ist, existieren keine Therapiealternativen, ggf. Antagonisierung mit PPSB, Gerinnungsparameter der Patienten unterliegen engmaschiger Kontrolle, Phenprocoumon während Therapie auf alle Fälle absetzen. Einsatz sehr selten, deshalb niedrige klinische Relevanz
Antithrombotische Mittel (Faktor Xa-inhibitor) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: niedrig	Dabigatran	p	pd	kontraindiziert, nur eines der beiden AM anwenden!	kontraindiziert, nur eines der beiden AM anwenden!	kontraindiziert, nur eines der beiden AM anwenden!	kontraindiziert, nur eines der beiden AM anwenden!	Wird zusätzlich aufgenommen, da neu auf dem Markt. Gleichzeitige Gabe ist kontraindiziert, zur Umstellung gibt es keine Daten. Bei Umstellung von Dabigatran auf parenterale Antikoagulantien ist nach Fachinformation Pradaxa® ein Abstand von 24 h einzuhalten, und die gleichzeitige Gabe von Vit K-Antagonisten nicht empfohlen.
	Rivaroxaban	p	pd					Gleichzeitige Gabe ist kontraindiziert, zur Umstellung gibt es keine Daten. Lt. Fachinfo Xarelto® ist bei Patienten, die gleichzeitig andere Antikoagulantien erhalten Vorsicht geboten.
Antithrombotische Mittel (Heparin) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: sehr hoch	Heparin	p	pd	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	Wird bei Bridging Patienten häufig durchgeführt, engmaschige INR-Kontrollen vornehmen, deshalb sehr hohe klin. Relevanz bei hohem Schweregrad
Antithrombotische Mittel (Hirudin) Schweregrad: sehr hoch klin. Relevanz: niedrig	Danaparoid	p	pd	engmaschige Kontrolle der Gerinnungspara- meter (2 x tgl.)	engmaschige Kontrolle der Gerinnungspara- meter (2 x tgl.)	engmaschige Kontrolle der Gerinnungspara- meter (2 x tgl.)	engmaschige Kontrolle der Gerinnungspara- meter (2 x tgl.)	Seltener eingesetzt als Bivalirudin, höchstens bei HIT-Patienten, die unter Danaparoid marcumarisiert werden, bei überlappender Marcumarisierung
	Bivalirudin	p	pd	strengste Nutzen- Risiko-Abwägung, wenn eingesetzt, engmaschige Kontrolle der Gerinnungspara- meter	strengste Nutzen- Risiko-Abwägung, wenn eingesetzt, engmaschige Kontrolle der Gerinnungspara- meter	engmaschige Kontrolle der Gerinnungspara- meter	engmaschige Kontrolle der Gerinnungspara- meter	In Kombination höchstens bei Pat mit VHF und akutem Infarkt und Thrombosen. Antagonisierung macht in diesem Fall keinen Sinn, strengste Nutzen-Risiko-Abwägung
	Desirudin	p	pd	Kontrolle der Gerinnungspara- meter	Kontrolle der Gerinnungspara- meter			
	Lepirudin	p	pd					

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Antithrombotische Mittel (NMH) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: sehr hoch	Certoparin	p	pd					
	Dalteparin	p	pd					
	Enoxaparin	p	pd	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	
	Fondaparinux	p	pd					
	Nadroparin	p	pd					
	Tinzaparin	p	pd					
Antithrombotische Mittel (Plasminogenaktivator) Schweregrad: sehr hoch klin. Relevanz: niedrig	Alteplase, rekombinat	p	pd	kontraindiziert, nur bei vitaler Bedrohung, wie fulminante	kontraindiziert, nur bei vitaler Bedrohung, wie fulminante	kontraindiziert, nur bei vitaler Bedrohung, wie fulminante	kontraindiziert, nur bei vitaler Bedrohung, wie fulminante	allgemein keine Lyse bei INR > 1,5
	Reteplase, rekombinat	p	pd	Lungenembolie, einsetzen, Phenprocoumon pausieren	Lungenembolie, einsetzen, Phenprocoumon pausieren	Lungenembolie, einsetzen, Phenprocoumon pausieren	Lungenembolie, einsetzen, Phenprocoumon pausieren	Hohes Allergiepotezial, schlechte Steuerbarkeit, wird deshalb kaum eingesetzt,
	Streptokinase	p	pd					
	Tenecteplase	p	pd					
	Urokinase	p	pd					
Antithrombotische Mittel (Thrombininhibitor) Schweregrad: sehr hoch klin. Relevanz: niedrig	Argatroban	p	pd	strengste Nutzen- Risiko-Abwägung, wenn eingesetzt, engmaschige Kontrolle der Gerimmungspara- meter	strengste Nutzen- Risiko-Abwägung, wenn eingesetzt, engmaschige Kontrolle der Gerimmungspara- meter	engmaschige Kontrolle der Gerimmungspara- meter	engmaschige Kontrolle der Gerimmungspara- meter	Einteilung wie Alteplase, Anwendung hier mit besonderer Vorsicht, da auch der INR beeinflusst wird
Antithrombotische Mittel (Thrombozytenaggregations- hemmer) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: hoch	Clopidogrel	p	pd	neues INR-Ziel 2,0-2,5, Kontrollen im 14-tägigen Abstand anstreben	INR-Ziel 2,0-2,5, Kontrollen im 14- tägigen Abstand anstreben	INR-Ziel 2,0-2,5, Kontrollen im 14- tägigen Abstand anstreben	bei Absetzen INR- Ziel evtl. nach oben korrigieren, Kontrollen können auf nomales Intervall ausgedehnt werden	(im TDca. 1/3 der Patienten in Kombinationstherapie), vor allem bei Pat eingesetzt, die ASS aufgrund von Magenbeschwerden nicht einnehmen können
Antithrombotische Mittel (Thrombozytenaggregations- hemmer) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: mittel	Dipyridamol	p	pd	neues INR-Ziel 2,0-2,5, Kontrollen im 14-tägigen Abstand anstreben	INR-Ziel 2,0-2,5, Kontrollen im 14- tägigen Abstand anstreben	INR-Ziel 2,0-2,5, Kontrollen im 14- tägigen Abstand anstreben	bei Absetzen INR- Ziel evtl. nach oben korrigieren, Kontrollen können auf nomales Intervall ausgedehnt werden	Seltener als Clopidogrel

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Antithrombotische Mittel (Thrombozytenaggregations- hemmer) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: niedrig	Ticlopidin	p	pd	neues INR-Ziel 2,0-2,5, Kontrollen im 14-tägigen Abstand anstreben	INR-Ziel 2,0-2,5, Kontrollen im 14- tägigen Abstand anstreben	INR-Ziel 2,0-2,5, Kontrollen im 14- tägigen Abstand anstreben	bei Absetzen INR- Ziel evtl. nach oben korrigieren, Kontrollen können auf normales Intervall ausgedehnt werden	
Antithrombotische Mittel (Thrombozytenaggregations- hemmer) Schweregrad: sehr hoch klin. Relevanz: mittel	Prasugrel	p	pd	wenn irgend möglich vermeiden (Alternative Kombi von Prasugrel mit NMH) INR-Ziel 2,0-2,5, Kontrollen im 14-tägigen Abstand anstreben	wenn irgend möglich vermeiden (Alternative Kombi von Prasugrel mit NMH) INR-Ziel 2,0-2,5, Kontrollen im 14-tägigen Abstand anstreben	INR-Ziel 2,0-2,5, Kontrollen im 14- tägigen Abstand anstreben	bei Absetzen INR- Ziel evtl. nach oben korrigieren, Kontrollen können auf normales Intervall ausgedehnt werden	hat doppelt so hohes Blutungsrisiko wie Clopidogrel, ist in Kombination noch problematischer, wenn möglich vermeiden
Antithrombotische Mittel (Thrombozytenaggregations- hemmer) Schweregrad: sehr hoch klin. Relevanz: niedrig	Abciximab	p	pd	nur im Notfall einsetzen (Katheterisierung), Nutzen-Risiko- Abwägung, Marcumar-Pause, außer VHF/Klappe, dann Einsatz NMH, engmaschige Kontrolle der Gerimmungspara- meter	Ersatz NMH, bis Substanz komplett ausgeschieden	Ersatz NMH, bis Substanz komplett ausgeschieden	engmaschige Kontrolle der Gerimmungspara- meter	Bei instabilen Patienten Eintreten des Hochrisiko- Falls möglich, unter strengster Kontrolle der Gerinnungsparameter
	Eptifibatide	p	pd					
	Tirofiban	p	pd					
Antithrombotische Mittel (Vit K-Antagonist) Schweregrad: sehr hoch klin. Relevanz: niedrig	Warfarin	p	pd					bei Umstellung: Tabletten 1:1 umsetzen, d.h. 3 mg Phenprocoumon entsprechen 5 mg Warfarin, engmaschige Kontrollen durchführen
Antitussiva, excl. Kombination mit Expectoranzen (Analgetika (Opiode)) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Noscapin	p	pk	nicht einsetzen, sondern auf Alternative Dihydrocodein ausweichen	nicht einsetzen, sondern auf Alternative Dihydrocodein ausweichen	absetzen, auf Therapiealternative Dihydrocodein ausweichen	Monitoren	
Beta-Adrenozeptor-Agonist Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Salmeterol	p	pk	keine	keine	keine	keine	Anwendung nur inhalativ, stellt kein Problem dar (keine CYP-IA zu erwarten)
	Propranolol	p	k.A.					

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Calciumkanalblocker Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Diltiazem	p	pk	keine	keine	keine	keine	
Chinin-Derivat Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Chinidin	p	pd	keine	keine	keine	keine	Bei kardialen Indikationen nur noch sehr selten eingesetzt, auch keine IA zu erwarten
	Chinin	p	pd					
	Chloroquin	p	pd					
	Hydroxychloroquin	p	pd					
	Mefloquin	p	pd					
Digitalis-Herzglycosid Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Digitoxin	p	pk	keine	keine	keine	keine	
	Digoxin	p	pk					
	Methyldigoxin	p	pk					
	β-Acetyldigoxin	p	pk					
Antivirale Mittel, HIV- Therapeutika	Efavirenz	p	pk					Keine Einteilung möglich. Sorgfältige Abwägung des Interaktionsrisikos unter Berücksichtigung der individuellen Gesamtmedikation des Patienten
	Nevirapin	p/i	k.A.					
	Ribavirin	i	k.A.					
	Atazanavir	p	pk					
	Darunavir	p	pk					
	Fosamprenavir	p	pk					
	Indinavir	p	pk					
	Lopinavir	p	pk					
	Nelfinavir	p	pk					
	Ritonavir	p	pk					
	Saquinavir	p	pk					
Tipranavir	p	pk						

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Diuretika (Aldosteron-Antagonist) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Canrenon	p	pd	keine	keine	keine	keine	Diuretika wahrscheinlich nur wegen Gefahr der "Blutverdickung", sehr theoretisch
	Eplerenon	p	pd					
	Kaliumcanranoat	p	pd					
	Spironolacton	p	pd					
Diuretika (Benzothiadiazin) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Bemetizid	p	pd	keine	keine	keine	keine	Diuretika wahrscheinlich nur wegen Gefahr der "Blutverdickung", sehr theoretisch
Diuretika (kaliumsparend) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Amilorid	p	pd	keine	keine	keine	keine	Diuretika wahrscheinlich nur wegen Gefahr der "Blutverdickung", sehr theoretisch
Diuretika (Schleife) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Furosemid	i	k.A.	keine	keine	keine	keine	Diuretika wahrscheinlich nur wegen Gefahr der "Blutverdickung", sehr theoretisch
	Bumetanid	p	pd					
	Piretanid	p	pd					
	Torasemid	p	pd					
	Triamteren/HCT	p	pd					
Diuretika (Sulfonamid) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Chlortalidon	p	pd	keine	keine	keine	keine	Diuretika wahrscheinlich nur wegen Gefahr der "Blutverdickung", sehr theoretisch
	Indapamid	p	pd					
Diuretika (Thiazid) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Bendroflumethazid	p	pd	keine	keine	keine	keine	Diuretika wahrscheinlich nur wegen Gefahr der "Blutverdickung", sehr theoretisch
	Clopamid	p	pd					
	Hydrochlorothiazid	p	pd					
	Mefrusid	p	pd					
	Xipamid	p	pd					
Dopaminerge Mittel : COMT-Hemmer Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Entacapon	p	k.A.	keine	keine	keine	keine	
Dopaminerge Mittel : D2- Rezeptor-Antagonist Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Ropinirol	p	k.A.	keine	keine	keine	keine	

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Gichtmittel Schweregrad: mittel klin. Relevanz: mittel	Allopurinol	p	pk	zur Sicherheit häufigere INR- Kontrollen	keine	keine	zur Sicherheit häufigere INR- Kontrollen	Schweregrad und klinische Relevanz sind nicht beurteilbar, sehr uneinheitliche Datenlage. Evtl. Konkurrenz um PEB? Zur Sicherheit häufigere INR-Kontrollen bei An-/Absetzen und Dosisänderung. Mittlere klin. Relevanz, da relativ häufig eingesetzt, in der Gerinnungsambulanz bisher keine IA beobachtet
	Benzbromaron	p	pk					
Gichtmittel Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Probenecid	i	k.A.	keine	keine	keine	keine	
Glucocorticoid Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Beclometason	p	k.A.					
	Clobetasol	p	k.A.					
	Flumetason	p	k.A.					
	Fluocinolon- acetonid	p	k.A.	keine	keine	keine	keine	
	Fluticason	p	k.A.					
	Prednicarbat	p	k.A.					
Glucocorticoid Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Betamethason	p	k.A.					
	Budesonid	p	k.A.					
	Cloprednol	p	k.A.					
	Deflazacort	p	k.A.					
	Dexamethason	p	k.A.					
	Fludrocortison	p	k.A.					
	Flucortolon	p	k.A.	keine	keine	keine	keine	
	Hydrocortison	p	k.A.					
	Methylpredni- solon	p	k.A.					
	Prednisolon	p	k.A.					
Prednison	p	k.A.						
Triamcinolon	p	k.A.						

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
H1-Antagonist Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Desloratadin	p	pk	keine	keine	keine	keine	
	Fexofenadin	p	pk					
	Loratadin	p	pk					
	Terfenadin	p	pk					
Hormon: Nebenschilddrüsen- Antagonist Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Cinacalcet	p	pk	keine	keine	keine	keine	
Hormone: Androgen Schweregrad: hoch klin. Relevanz: mittel	Testosteron	p	pd	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	
Hormone: Androgen Schweregrad: hoch klin. Relevanz: niedrig	Prasteron	p	pd	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	
Hormone: Estrogen Schweregrad: sehr hoch klin. Relevanz: hoch	Estradiol	p	pk/pd	kontraindiziert, Alternative zur Verhütung Gestagenpräparate (wenn auf hormonelle Kontrazeption nicht verzichtet werden kann)	kontraindiziert, Alternative zur Verhütung Gestagenpräparate (wenn auf hormonelle Kontrazeption nicht verzichtet werden kann)	absetzen, Alternative zur Verhütung Gestagenpräparate (wenn auf hormonelle Kontrazeption nicht verzichtet werden kann)	beim Absetzen keine zusätzlichen Maßnahmen, Dosisänderungen nicht durchführen, sondern Präparat absetzen und auf Gestagenpräparate ausweichen	In der gerinnungsambulanz bei INR-Einstellung bis jetzt keine Probleme aufgetreten, deshalb keine Bedeutung, aber diese Präparate werden in der Regel abgesetzt, das bei bestehendem thromboembolischen Risiko negatives Nutzen- Risiko-Verhältnis, deshalb Schweregrad sehr hoch, kontraindiziert, Alternative zur Verhütung
Hormone: Gestagen Schweregrad: hoch klin. Relevanz: niedrig	Levonorgestrel	p	pk/pd	wenn möglich nicht einsetzen. Bei hormoneller Kontrazeption jedoch geringeres Risiko als Estrogen-Präparate	absetzen, wenn möglich	absetzen, wenn möglich	absetzen, wenn möglich, bei Absetzen keine zusätzlichen Maßnahmen	Levonorgestrel und Progesteron sind als Gestagene schwächer thrombogen als Östrogene, werden im niedergelassenen Bereich oft als Alternative gewählt
	Progesteron	p	pk/pd					Levonorgestrel und Progesteron sind als Gestagene schwächer thrombogen als Östrogene, werden im niedergelassenen Bereich oft als Alternative gewählt
Hypnotika und Sedativa Schweregrad: sehr hoch klin. Relevanz: niedrig	Chloralhydrat	p	pk	kontraindiziert, geeignete Alternativen wählen (Z- Schlafmittel)	absetzen, geeignete Alternativen wählen (Z- Schlafmittel)	absetzen, geeignete Alternativen wählen (Z-Schlafmittel)	absetzen, geeignete Alternativen wählen (Z- Schlafmittel)	oft nur kurzfristig vor diagnost. Eingriffen als Hypnotikum

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Hypnotika und Sedativa (Benzodiazepin) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Chlordiazepoxid	i***/ p(drugdex)	k.A.					
	Alprazolam	p	pk					nur theoretisch
	Diazepam	p	pk	keine	keine	keine	keine	
	Triazolam	p	pk					
Hypnotika und Sedativa (Imidazopyridin) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Zolpidem	p	pk	keine	keine	keine	keine	
Hypnotika und Sedativa (Pyrazolopyrimidin) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Zaleplon	p	pk	keine	keine	keine	keine	
Immunstimulanzien Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Interferon	p	k.A.	keine	keine	keine	keine	
Immunsuppressiva Schweregrad: mittel klin. Relevanz: mittel	Azathioprin	i	pd					Auftreten scheint wahrscheinlich
	Ciclosporin			engmaschige INR- Kontrollen	keine	keine	engmaschige INR- Kontrollen	bei Ciclosporin in der Komedikation CYP- Interaktion möglich, deshalb Einstufung wie Azathioprin, auch wenn weniger Daten
Immunsuppressiva Schweregrad: mittel klin. Relevanz: niedrig	Leflunomid	p	pk	engmaschige INR- Kontrollen	keine	keine	engmaschige INR- Kontrollen	
Immunsuppressiva Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Sirolimus	p	pk	keine	keine	keine	keine	Soll weniger Interaktionen als Ciclosporin hervorrufen, wird wesentlich seltener eingesetzt
Laxanzien Schweregrad: hoch klin. Relevanz: hoch	Lactulose	p	pd	engmaschige INR- Kontrollen	keine	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	Führt zu pH-Verschiebungen im Darm, Aktivierung der Darmflora
	Laxantien, stimulierend (Anthrachinon- derivate)	i	pd	kontraindiziert, geeignete Alternativen wählen (z.B. Quellmittel)	absetzen, geeignete Alternativen wählen (z.B. Quellmittel)	absetzen, geeignete Alternativen wählen (z.B. Quellmittel)	absetzen, geeignete Alternativen wählen (z.B. Quellmittel)	auch bei bedarfsmäßiger Einnahme problematisch, da hohen Einfluss auf Resorption und enterohepatischen Kreislauf

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Laxanzien Schweregrad: sehr hoch klin. Relevanz: niedrig	Pflanzliche Laxanzien, Vitamin-K-haltig/ Kumarin-haltig	i	pd	kontraindiziert, Alternativen wählen (z.B. Quellmittel)	absetzen, geeignete Alternativen wählen (z.B. Quellmittel)	absetzen, geeignete Alternativen wählen (z.B. Quellmittel)	absetzen, geeignete Alternativen wählen (z.B. Quellmittel)	
Mittel bei peptischem Ulkus/gastroösophagealer Refluxkrankheit Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: keine	Sucralfat	i	k.A.	keine	keine	keine	keine	
Mittel bei peptischem Ulkus/gastroösophagealer Refluxkrankheit (H2- Antagonist) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Ranitidin	pd	k.A.	keine	keine	keine	keine	In der Gerinnungsambulanz noch nie Veränderungen aufgefallen
Mittel bei peptischem Ulkus/gastroösophagealer Refluxkrankheit (H2- Antagonist) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: keine	Cimetidin	p	pk	keine	keine	keine	keine	
Mittel bei peptischem Ulkus/gastroösophagealer Refluxkrankheit (PPI) Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Pantoprazol	p	pk					
	Rabeprazol	p	pk	keine	keine	keine	keine	
Mittel bei peptischem Ulkus/gastroösophagealer Refluxkrankheit (PPI) Schweregrad: mittel klin. Relevanz: hoch	Esomeprazol	p	pk	auf Alternative Rabeprazol oder Pantoprazol ausweichen, um das	auf Alternative Rabeprazol oder Pantoprazol ausweichen, um das	auf Alternative Rabeprazol oder Pantoprazol ausweichen, um das Interaktionsrisiko zu vermeiden. Beim Absetzen engmaschigere INR-Kontrollen.	auf Alternative Rabeprazol oder Pantoprazol ausweichen, um das Interaktionsrisiko zu vermeiden. Beim Absetzen engmaschigere INR-Kontrollen.	
	Omeprazol	p	pk	Interaktionsrisiko zu vermeiden	Interaktionsrisiko zu vermeiden			

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Mittel bei peptischem Ulkus/gastroösophagealer Refluxkrankheit (PPI) Schweregrad: mittel klin. Relevanz: mittel	Lansoprazol	p	pk	auf Alternative Rabeprazol oder Pantoprazol ausweichen, um das Interaktionsrisiko zu vermeiden	auf Alternative Rabeprazol oder Pantoprazol ausweichen, um das Interaktionsrisiko zu vermeiden	auf Alternative Rabeprazol oder Pantoprazol ausweichen, um das Interaktionsrisiko zu vermeiden. Beim Absetzen engmaschigere INR-Kontrollen.	auf Alternative Rabeprazol oder Pantoprazol ausweichen, um das Interaktionsrisiko zu vermeiden. Beim Absetzen engmaschigere INR-Kontrollen.	
Mittel zur Behandlung der Tuberkulose Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: keine	Pyrazinamid	p	pd	keine	keine	keine	keine	Keine Beeinflussung der Darmflora
Mittel zur Behandlung der Tuberkulose Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Isoniazid	p	pk	keine	keine	keine	keine	
Mittel zur Behandlung der Tuberkulose (Ethylendiamin) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Ethambutol	p	pd	keine	keine	keine	keine	Keine Beeinflussung der Darmflora
Mittel zur Behandlung der Tuberkulose (Rifamycin) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: hoch	Rifabutin Rifampicin	i i	pk pk	engmaschige INR- Kontrollen	keine	keine	engmaschige INR- Kontrollen	Hepatotoxisch, CYP-Induktor
Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen Schweregrad: hoch klin. Relevanz: niedrig	Disulfiram	p	pk	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen	häufigere INR-Kontrollen sind erforderlich, Alkoholiker sind nicht einstellbar
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Nicotinsäure	p	pd	keine	keine	keine	keine	

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein (Anionenaustauscherharz) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: hoch	Colestyramin	i	pk	engmaschige INR-Kontrollen, immer einen möglichst gleich großen Einnahmeabstand einhalten, nie beide zum gleichen Zeitpunkt einnehmen	engmaschige INR-Kontrollen, immer einen möglichst gleich großen Einnahmeabstand einhalten, nie beide zum gleichen Zeitpunkt einnehmen	engmaschige INR-Kontrollen, immer einen möglichst gleich großen Einnahmeabstand einhalten, nie beide zum gleichen Zeitpunkt einnehmen	engmaschige INR-Kontrollen, immer einen möglichst gleich großen Einnahmeabstand einhalten, nie beide zum gleichen Zeitpunkt einnehmen	Unterbrechung des enterohepat. Kreislaufs, die Halbwertszeit des Gerinnungsfaktors VII beträgt 6h, dies erklärt vermutlich den in den Quellen angegebenen Einnahmeabstand
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein (Fibrat) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: hoch	Bezafibrat Clofibrat Etofibrat Fenofibrat Gemfibrozil	p p p p p	pd/pk pd/pk pd/pk pd/pk pd/pk	vor Therapiebeginn INR im unteren Zielbereich einstellen und dann engmaschig kontrollieren	keine	keine	engmaschig kontrollieren	
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein (Statin) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Atorvastatin Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	p p p p p p	pk pk pk pk pk pk	keine	keine	keine	keine	
Mutterkornalkaloid Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Dihydroergotamin	p	pd	keine	keine	keine	keine	
Nahrungsergänzungsmittel Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Glucosamin Vitamin E Coenzym Q10 (Ubiquinon)	p p	k.A. pd	keine	keine	keine	keine	In Drugdex eine randomisierte Studie, in der kein IA-Potential nachgewiesen werden konnte, Schweregrad und Relevanz mit „keine“ eingestuft werden
Nahrungsergänzungsmittel Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Omega 3 fettsäuren	p	pd	keine	keine	keine	keine	

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Nahrungsergänzungsmittel Schweregrad: sehr hoch klin. Relevanz: hoch	Vit. K-haltige Präparate	i	pd	kontraindiziert	Vit.K-haltige Präparate nach Möglichkeit absetzen, wenn unvermeidbar, Pat über die Wichtigkeit der regelmäßigen Einnahme aufklären	Vit.K-haltige Präparate nach Möglichkeit absetzen, wenn unvermeidbar, Pat über die Wichtigkeit der regelmäßigen Einnahme aufklären	Vit.K-haltige Präparate nach Möglichkeit absetzen, wenn unvermeidbar, Pat über die Wichtigkeit der regelmäßigen Einnahme aufklären. Engmaschige INR- Kontrollen.	auch regelmäßige Einnahme problematisch, da nicht gewährleistet ist, dass nicht doch eine Einnahme der Vitamintabletten ausgelassen wird, und gute Compliance in diesem Fall erforderlich ist
Nahrungsmittel Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Grapefruit	p	pk	keine	keine	keine	keine	
Nahrungsmittel Schweregrad: mittel klin. Relevanz: mittel	Ethanol Avocado	p/i	pd	Patienten über das Interaktionsrisiko aufklären, sollte nach Möglichkeit vermieden werden.	Patienten über das Interaktionsrisiko aufklären, sollte nach Möglichkeit vermieden werden.	Patienten über das Interaktionsrisiko aufklären, sollte nach Möglichkeit vermieden werden.	Patienten über das Interaktionsrisiko aufklären, sollte nach Möglichkeit vermieden werden.	Muss ernst genommen werden, INR-Monitoring ist schwierig, da viele Patienten das Problem nicht erkennen bzw. übermäßigen Alkoholkonsum nicht angeben, Einstellung fast unmöglich bei Alkoholikern, zudem Problem der Compliance!
Periphere Vasodilatoren (PDE-3-Hemmer) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: hoch	Cilostazol	p	pd	INR im unteren Zielbereich einstellen	INR im unteren Zielbereich einstellen	INR im unteren Zielbereich einstellen	INR-Ziel bei Absetzen ggf. nach oben korrigieren	wird niedriger eingestuft als ASS, da reversibler Thrombozytenaggregationshemmer
Phytotherapeutika	Teufelskralle	p	pd					
Phytotherapeutika Schweregrad: mittel klin. Relevanz: hoch	Gingko	p	pd	auf Blutungs- zeichen achten, Pat über Anzeichen innerer Blutungen (z. Bsp. Blut im Stuhl) und das erhöhte Risiko aufklären	auf Blutungs- zeichen achten, Pat über Anzeichen innerer Blutungen (z. Bsp. Blut im Stuhl) und das erhöhte Risiko aufklären	auf Blutungs- zeichen achten, Pat über Anzeichen innerer Blutungen (z. Bsp. Blut im Stuhl) und das erhöhte Risiko aufklären	keine	INR-Monitoring macht keinen Sinn, da Gingko als rein durchblutungsförderndes Mittel keinen Einfluss auf diese hat, auf Blutungs-zeichen achten

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Phytotherapeutika Schweregrad: sehr hoch klin. Relevanz: hoch	Cumarin-haltige Arzneipflanzen	p	pd	kontraindiziert	absetzen	absetzen, engmaschige INR- Kontrollen	absetzen, engmaschige INR- Kontrollen	
	Johanniskraut	i	pk	kontraindiziert, wenn nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko- Abwägung, dann engmaschige INR- Kontrollen, Phenprocoumon- dosis erhöhen	keine	keine	engmaschige INR- Kontrollen, Phenprocoumon- dosis herabsetzen	
Prokinetika Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Domperidon			keine	keine	keine	keine	
Proteasen, unspezifische Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Bromelain	p	pd					
	Papain	p	pd	keine	keine	keine	keine	fragliche Resorption, nicht erstattungsfähig
	Serrapeptase	p	pd					
Psychostimulanzien, Mittel für die ADHD und Nootropika Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: keine	Modafinil	p	pk	keine	keine	keine	keine	
Salazin Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Mesalazin	p/i	k.A.					Bis jetzt wenige Morbus Crohn-Patienten in Gerinnungsambulanz. Hauptproblem sind die Darmlutungen und die Veränderung der Resorption, auch wenn durch die gegebenen Medikamente eine Besserung einsetzt
	Olsalacin	p/i	k.A.	keine	keine	keine	keine	Bis jetzt wenige Morbus Crohn-Patienten in Gerinnungsambulanz. Hauptproblem sind die Darmlutungen und die Veränderung der Resorption, auch wenn durch die gegebenen Medikamente eine Besserung einsetzt

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Salazin Schweregrad: niedrig-mittel klin. Relevanz: mittel	Sufasalazin	p/i	k.A.	auf Blutungs- zeichen achten, Pat über Anzeichen innerer Blutungen (z. Bsp. Blut im Stuhl) aufklären	auf Blutungs- zeichen achten, Pat über Anzeichen innerer Blutungen (z. Bsp. Blut im Stuhl) aufklären	auf Blutungs- zeichen achten, Pat über Anzeichen innerer Blutungen (z. Bsp. Blut im Stuhl) aufklären	keine	Einteilung wie NSAR; Bis jetzt wenige Morbus Crohn-Patienten in Gerinnungsambulanz. Hauptproblem sind die Darmblutungen und die Veränderung der Resorption, auch wenn durch die gegebenen Medikamente eine Besserung einsetzt
Schilddrüsenpräparate (Iod) Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Kaliumiodid	i	pd	keine	keine	keine	keine	
Schilddrüsenpräparate (Schilddrüsenhormon) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: hoch	Liothyronin	p	pd	engmaschige INR- Kontrollen	bei gut eingestellter Hormontherapie keine Maßnahmen erforderlich	bei gut eingestellter Hormontherapie keine Maßnahmen erforderlich	engmaschige INR- Kontrollen	IA-Potential durch die hohe PEB, zudem Einfluss auf Synthese/Abbau von Gerinnungsfaktoren
Schilddrüsenpräparate (Schilddrüsenhormon) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: sehr hoch	Levothyroxin	p	pd	engmaschige INR- Kontrollen	bei gut eingestellter Hormontherapie keine Maßnahmen erforderlich	bei gut eingestellter Hormontherapie keine Maßnahmen erforderlich	engmaschige INR- Kontrollen	IA-Potential durch die hohe PEB, zudem Einfluss auf Synthese/Abbau von Gerinnungsfaktoren
Schilddrüsenpräparate (Thyreostatika) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: hoch	Carbimazol	i	pd	engmaschige INR- Kontrollen	bei gut eingestellter Thyreostatikathera- pie keine Maßnahmen erforderlich	bei gut eingestellter Thyreostatikatherap- ie keine Maßnahmen erforderlich	engmaschige INR- Kontrollen	Einfluss auf Synthese/Abbau von Gerinnungsfaktoren
	Thiamazol (Methimazol)	i	pd					
Schilddrüsenpräparate (Thyreostatika) Schweregrad: hoch klin. Relevanz: mittel	Propylthiouracil	i	pd	engmaschige INR- Kontrollen	bei gut eingestellter Thyreostatikathera- pie keine Maßnahmen erforderlich	bei gut eingestellter Thyreostatikatherap- ie keine Maßnahmen erforderlich	engmaschige INR- Kontrollen	Einfluss auf Synthese/Abbau von Gerinnungsfaktoren
	Capsaicin	p	k.A.	keine	keine	keine	keine	Unbekannte, je nach Präparat variable Resorption aus top. Zubereitungen, keine Interaktion erwartet
virale Impfstoffe Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Influenza Impfstoff	i	k.A.	keine	keine	keine	keine	
Zytostatika: alkylierende Mittel Schweregrad: hoch klin. Relevanz: sehr hoch	Cyclophosphamid	p	k.A.	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen, NMH als Alternative, wenn Einstellung schwierig	engmaschige INR- Kontrollen, NMH als Alternative, wenn Einstellung schwierig	engmaschige INR- Kontrollen	Tumorpatienten hohes Thromboserisiko; Zytostatikum Auswirkung auf Appetit/Ernährung
	Ifosfamid	p	k.A.					

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Zytostatika: Antimetabolite Schweregrad: hoch klin. Relevanz: sehr hoch	6-Mercaptopurin	i	pd	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen, NMH als Alternative, wenn Einstellung schwierig	engmaschige INR- Kontrollen, NMH als Alternative, wenn Einstellung schwierig	engmaschige INR- Kontrollen	Tumorpatienten hohes Thromboserisiko; Zytostatikum Auswirkung auf Appetit/Ernährung
	5-Fluorouracil	p	pk					Zytostatika allgemein problematisch, da Auswirkung auf Appetit/Ernährung, hier: Colon- Ca-Pat, Resorption von Phenproc. evtl. beeinflusst.
	Methotrexat	p	k.A.					Tumorpatienten hohes Thromboserisiko; Zytostatikum Auswirkung auf Appetit/Ernährung
Zytostatika: Fluoropyrimidin Schweregrad: hoch klin. Relevanz: sehr hoch	Capecitabin	p	pk	engmaschige INR- Kontrollen	engmaschige INR- Kontrollen, NMH als Alternative, wenn Einstellung schwierig	engmaschige INR- Kontrollen, NMH als Alternative, wenn Einstellung schwierig	engmaschige INR- Kontrollen	Tumorpatienten hohes Thromboserisiko; Zytostatikum Auswirkung auf Appetit/Ernährung
	Gemcitabin	p	pk					Zytostatikum Auswirkung auf Appetit/Ernährung
Zytostatika: Hormonantagonisten und verwandte Mittel Schweregrad: hoch klin. Relevanz: hoch	Tamoxifen	p	pk	engmaschige INR- Kontrollen	keine	keine	engmaschige INR- Kontrollen	Sehr schwer zu beurteilen, wahrscheinlich CYP- Interaktion
Zytostatika: Hormonantagonisten und verwandte Mittel Schweregrad: mittel klin. Relevanz: mittel	Bicalutamid	p	pk	keine	keine	keine	keine	Noch zusätzlich Verdrängung aus PEB, deshalb Schweregrad und Relevanz mittel, aber keine Maßnahmen erforderlich.
	Raloxifen	p	pk					
	Toremifem	p	pk					
Zytostatika: Hormonantagonisten und verwandte Mittel Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Anastrozol	p	pk	keine	keine	keine	keine	Tumorpatientinnen, Therapie über 3-5 Jahre, Thromboserisiko 3-4fach erhöht, muss beides gegeben werden, wahrscheinlich kein Einfluss
Zytostatika: IgM-Antikörper Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Trastuzumab	p	k.A.	keine	keine	keine	keine	
Zytostatika: Multi-Kinase- Inhibitor	Sorafenib	p	pk					aktuell: 1 Fallbericht zu Interaktion mit Warfarin und erhöhtem INR (39,5 + 4,8) [Laura V. Moretti, Rolf O. Montalvo. Elevated International Normalized Ratio associated with concurrent use of sorafenib and warfarin; Am J Health-Syst Parm Vol 66 Dec 1, 2009

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Zytostatika: Platinkomplex Schweregrad: hoch klin. Relevanz: sehr hoch	Carboplatin	p	k.A.	engmaschige INR-Kontrollen	engmaschige INR-Kontrollen, NMH als Alternative, wenn Einstellung schwierig. Cave Neutropenie.	engmaschige INR-Kontrollen, NMH als Alternative, wenn Einstellung schwierig. Cave Neutropenie.	engmaschige INR-Kontrollen	Tumorpatienten hohes Thromboserisiko; Zytostatikum Auswirkung auf Appetit/Ernährung
Zytostatika: Podophyllotoxin-Derivat Schweregrad: hoch klin. Relevanz: sehr hoch	Etoposid	p	k.A.	engmaschige INR-Kontrollen	engmaschige INR-Kontrollen, NMH als Alternative, wenn Einstellung schwierig. Cave Neutropenie.	engmaschige INR-Kontrollen, NMH als Alternative, wenn Einstellung schwierig. Cave Neutropenie.	engmaschige INR-Kontrollen	Tumorpatienten hohes Thromboserisiko; Zytostatikum Auswirkung auf Appetit/Ernährung
Zytostatika: Protein-Tyrosin-Kinase-Inhibitor Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Sunitinib	p	pd	engmaschige INR-Kontrollen	engmaschige INR-Kontrollen, NMH als Alternative, wenn Einstellung schwierig. Auf Thrombozytenzahl achten.	engmaschige INR-Kontrollen, NMH als Alternative, wenn Einstellung schwierig. Auf Thrombozytenzahl achten.	engmaschige INR-Kontrollen	
Zytostatika: Radiotherapeutika Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Ibritumomab-Tiuxetan	p	k.A.	keine	keine	keine	keine	
Zytostatika: Taxan Schweregrad: hoch klin. Relevanz: sehr hoch	Docetaxel Paclitaxel	p p	pk pk	engmaschige INR-Kontrollen	engmaschige INR-Kontrollen, NMH als Alternative, wenn Einstellung schwierig	engmaschige INR-Kontrollen, NMH als Alternative, wenn Einstellung schwierig	engmaschige INR-Kontrollen	meist in Kombination mit Carboplatin
Zytostatika: Tyrosinkinaseinhibitor Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Erlotinib Imatinib	p p	pk pk	keine	keine	keine	keine	
Zytostatika: Vinca-Alkaloide Schweregrad: mittel klin. Relevanz: hoch	Vincristin	p	pk	engmaschige INR-Kontrollen	engmaschige INR-Kontrollen, NMH als Alternative, wenn Einstellung schwierig. Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung von Abführmitteln.	engmaschige INR-Kontrollen, NMH als Alternative, wenn Einstellung schwierig. Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung von Abführmitteln.	engmaschige INR-Kontrollen	Zytostatikum, aber wenig Übelkeit, deshalb niedrigere Einstufung (mittel/hoch), führt zu Verstopfung ohne Einfluss auf Resorption

Gruppe	AM	W	T	1. in Gebrauch: Phenprocoumon Start: interagierendes AM	2. in Gebrauch: interagierendes AM Start: Phenprocoumon	3. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM	4. in Gebrauch: Phenprocoumon in Gebrauch: interagierendes AM, Dosisanpassung oder Absetzen	Hinweise
Zytostatika: zytotoxisch auf Nebennieren Schweregrad: niedrig klin. Relevanz: niedrig	Mitotan	i	pk	keine	keine	keine	keine	
Chelat-Therapie Schweregrad: kein klin. Relevanz: keine	Chelat-Therapie	i	k.A.	keine	keine	keine	keine	

AM=Arzneimittel, W=Wirkung, T=Typ, p=potential, i=inhibition, pk=pharmakokinetisch, pd=pharmakodynamisch, k.A.=keine Angaben

Hinweise: Als „engmaschige INR-Kontrollen“ werden INR-Kontrollen 2-3 mal wöchentlich vorgeschlagen. „Monitoren“ schließt neben engmaschigen INR-Kontrollen die besondere Beobachtung des Patienten bzgl. Blutungszeichen und INR-Verlauf mit ein.

ID	Alter	Ge- sch	INR- ZSB	Zeit bis INR \geq 2 [Tage]	Abstand Mess- ungen [Tage]	WD [n]	Dauer NMH [Tage]	Zahl der Messungen (ab ZSB)	Zahl INR im ZSB [n]	% INR im ZSB [%]	Zahl INR im ZSB (+/-0,2) [n]	% INR im ZSB (+/-0,2) [%]	TTR [%]
100	51	m	2,0-3,0	10	8,9	5,4	k.A.	10	5	50,0	7	70,0	51,6
101	69	m	2,0-3,0	3	13,0	2,9	3	25	16	64,0	21	84,0	75,6
102	85	m	2,0-3,0	11	11,6	5,9	10	24	16	66,7	18	75,0	57,1
103	71	m	2,0-3,0	6	8,9	5,8	6	15	11	73,3	14	93,3	80,7
104	59	m	2,0-3,0	8	12,8	5,4	8	20	17	85,0	18	90,0	90,1
105	68	m	2,0-3,0	14	14,2	6,7	7	18	16	88,9	18	100,0	95,4
106	70	w	2,0-3,0	9	12,8	3,6	8	36	29	80,6	32	88,9	82,1
107	73	w	2,0-3,0	6	7,3	5,2	k.A.	22	18	81,8	21	95,5	91,4
108	56	m	2,0-3,0	10	10,1	6,1	k.A.	11	10	90,9	11	100,0	96,2
109	49	m	2,0-3,0	14	9,8	10,5	13	13	10	76,9	10	76,9	78,7
110	70	m	2,0-3,0	14	13,0	6,7	14	26	18	69,2	20	76,9	74,5
112	65	m	2,5-3,5		16,6	5,0		23	19	82,6	19	82,6	92,0
113	75	m	2,0-3,0	9	12,6	6,2	10	27	22	81,5	25	92,6	92,0
114	18	m	2,0-2,5		13,6	7,4		24	6	25,0	8	33,3	20,1
115	70	m	2,0-3,0	14	7,7	9,7	13	11	6	54,6	8	72,7	68,3
116	85	w	2,0-3,0		7,8	3,3		26	11	42,3	14	53,9	61,4
117	69	m	2,0-3,0		12,6	5,3		11	8	72,7	9	81,8	83,8
118	80	w	2,5-3,0		7,7	5,2		23	4	17,4	10	43,5	41,7
119	77	m	2,0-3,0	9	13,7	4,4		13	12	92,3	13	100,0	96,7
120	77	m	2,0-3,0		11,2	5,6		19	17	89,5	19	100,0	93,3
121	88	w	2,0-3,0	24	4,4	5,8	14	6	4	66,7	5	83,3	52,3
122	69	m	2,0-3,0		10,5	3,4		48	36	75,0	39	81,3	85,8
123	72	w	2,0-3,0		14,1	6,4		24	16	66,7	19	79,2	68,6
124	45	m	2,0-3,0	25	10,1	9,6	25	30	24	80,0	27	90,0	86,3
125	85	m	2,0-3,0	8	8,5	3,2	4	20	13	65,0	15	75,0	74,5
126	84	m	2,0-2,5	9	9,0	4,4	k.A.	14	5	35,7	8	57,1	32,7
127	65	w	2,0-3,0	2	14,5	3,9	7	19	14	73,7	17	89,5	75,7
128	75	w	2,0-3,0	4	10,0	4,3	4	7	7	100,0	7	100,0	100,0

ID	Alter	Ge- sch	INR- ZSB	Zeit bis INR \geq 2 [Tage]	Abstand Mess- ungen [Tage]	WD [n]	Dauer NMH [Tage]	Zahl der Messungen (ab ZSB)	Zahl INR im ZSB [n]	% INR im ZSB [%]	Zahl INR im ZSB (+/-0,2) [n]	% INR im ZSB (+/-0,2) [%]	TTR [%]
129	82	m	2,5-3,5		2,0	3,1		22	7	31,8	12	54,6	48,0
130	71	m	2,0-3,0		10,4	4,7		7	3	42,9	4	57,1	49,9
131	51	m	2,0-3,0		6,0	2,8		10	5	50,0	6	60,0	51,7
132	86	m	2,0-3,0		18,7	5,5		21	19	90,5	21	100,0	92,0
134	60	m	2,0-3,0		13,6	5,8		17	12	70,6	15	88,2	81,5
135	78	m	2,0-3,0	4	6,0	1,6	k.A.	15	10	66,7	12	80,0	87,2
136	60	w	2,0-3,0		13,5	2,7		26	17	65,4	21	80,8	77,3
137	69	m	2,0-3,0	6	7,0	2,4	k.A.	38	25	65,8	33	86,8	82,4
138	80	m	2,0-3,0	10	13,0	4,4	k.A.	11	9	81,8	9	81,8	81,4
139	74	w	2,0-3,0		13,0	5,4		11	8	72,7	10	90,9	76,2
140	81	w	2,0-3,0		7,7	3,3		19	9	47,4	15	79,0	42,2
142	64	m	2,0-3,0		13,1	4,3		19	12	63,2	13	68,4	56,0
143	44	w	2,0-3,0	19	11,2	7,8	4	16	11	68,8	12	75,0	56,8
144	16	m	2,0-3,0		17,0	5,7		21	17	81,0	20	95,2	84,0
145	31	w	2,0-3,0		11,9	5,5		14	9	64,3	12	85,7	68,4
146	24	w	2,0-3,0	10	11,5	6,6	7	28	20	71,4	26	92,9	80,0
147	71	m	2,0-3,0		14,3	5,0		14	12	85,7	14	100,0	92,7
148	69	w	2,0-3,0		8,2	4,0		15	12	80,0	13	86,7	90,0
149	52	w	2,0-3,0		15,3	3,6		13	11	84,6	13	100,0	94,0
150	82	m	2,0-3,0		16,1	2,8		22	20	90,9	20	90,9	95,5
151	57	w	2,0-3,0		13,7	5,3		22	14	63,6	17	77,3	64,4
152	77	m	2,0-3,0		10,3	2,3		14	11	78,6	14	100,0	86,5
153	67	m	2,0-3,0		13,5	8,0		15	11	73,3	14	93,3	80,4
155	40	m	2,0-3,0		15,7	5,3		19	16	84,2	18	94,7	93,9
156	46	m	2,0-3,0	21	13,0	6,5	8	18	14	77,8	16	88,9	83,1
157	41	w	2,0-3,0		19,3	6,3		13	10	76,9	11	84,6	79,7
158	26	m	2,0-3,0	6	14,8	5,0		26	24	92,3	24	92,3	90,4
159	82	w	2,0-3,0	12	5,2	3,8	12	44	17	38,6	22	50,0	36,6

ID	Alter	Ge- sch	INR- ZSB	Zeit bis INR \geq 2 [Tage]	Abstand Mess- ungen [Tage]	WD [n]	Dauer NMH [Tage]	Zahl der Messungen (ab ZSB)	Zahl INR im ZSB [n]	% INR im ZSB [%]	Zahl INR im ZSB (+/-0,2) [n]	% INR im ZSB (+/-0,2) [%]	TTR [%]
160	31	m	2,0-3,0		9,7	3,1		14	8	57,1	12	85,7	59,1
161	59	w	2,0-3,0		14,6	5,4		12	8	66,7	10	83,3	59,1
162	26	w	2,0-3,0		23,4	8,6		6	5	83,3	6	100,0	98,3
163	73	m	2,0-3,0	10	6,2	6,0	5	14	13	92,9	14	100,0	92,0
164	71	m	2,0-3,0	9	8,4	6,7	6	8	4	50,0	5	62,5	44,5
165	74	w	2,0-3,0		23,7	3,7		7	6	85,7	7	100,0	90,8
167	57	m	2,0-3,0		6,9	10,5		29	19	65,5	25	86,2	53,3
168	59	m	2,0-3,0		6,3	4,3		7	7	100,0	7	100,0	100,0
169	74	m	2,0-3,0		9,8	5,1		18	15	83,3	16	88,9	90,0
170	74	m	2,0-3,0		9,1	7,1		8	8	100,0	8	100,0	100,0
171	69	w	2,0-3,0		20,3	6,2		8	5	62,5	8	100,0	59,6
172	72	m	2,0-3,0	8	10,4	3,7	9	8	6	75,0	8	100,0	94,8
173	66	m	2,0-3,0		14,6	7,6		10	10	100,0	10	100,0	100,0
174	78	w	2,0-3,0		8,1	3,5		10	8	80,0	9	90,0	75,4
175	83	w	2,0-2,5		14,1	5,1		9	6	66,7	8	88,9	67,4
176	68	m	2,0-2,5	8	5,1	4,3	9	12	4	33,3	9	75,0	38,7
177	84	w	2,0-3,0		5,7	8,0		19	9	47,4	13	68,4	45,5
179	89	w	2,0-3,0	6	8,4	3,2	6	8	3	37,5	6	75,0	52,8
181	72	m	2,0-3,0		13,4	2,6		11	10	90,9	10	90,9	93,9
182	56	m	2,0-3,0		17,0	7,0		6	6	100,0	6	100,0	100,0
183	68	m	2,0-3,0		6,8	2,1		15	8	53,3	11	73,3	57,4
185	77	w	2,0-3,0	4	9,6	2,9	4	5	4	80,0	4	80,0	82,8
186	66	m	2,0-3,0	7	11,2	4,3	7	6	3	50,0	3	50,0	32,1
187	45	m	2,0-3,0	7	7,5	5,1	7	6	5	83,3	5	83,3	75,4
190	71	m	2,0-3,0		18,0	4,4		5	5	100,0	5	100,0	100,0
191	50	w	2,0-3,0		16,6	8,5		7	5	71,4	7	100,0	82,6
192	50	m	2,0-3,0		5,6	2,0		12	8	66,7	9	75,0	66,8
193	53	w	2,0-3,0		12,1	8,5		7	7	100,0	7	100,0	100,0

ID	Alter	Ge- sch	INR- ZSB	Zeit bis INR \geq 2 [Tage]	Abstand Mess- ungen [Tage]	WD [n]	Dauer NMH [Tage]	Zahl der Messungen (ab ZSB)	Zahl INR im ZSB [n]	% INR im ZSB [%]	Zahl INR im ZSB (+/-0,2) [n]	% INR im ZSB (+/-0,2) [%]	TTR [%]
194	74	m	2,0-3,0	9	11,9	5,2	6	5	5	100,0	5	100,0	100,0
195	74	m	2,0-3,0		12,2	1,8		7	6	85,7	7	100,0	88,8
196	62	w	2,0-3,0	21	7,5	9,8	14	7	5	71,4	7	100,0	93,0
197	62	m	2,0-3,0		6,8	2,3		6	4	66,7	4	66,7	72,6
198	39	w	2,0-3,0	6	7,9	7,6	6	4	4	100,0	4	100,0	100,0
199	41	m	2,0-3,0	5	5,1	3,1	5	7	3	42,9	5	71,4	5,6
202	49	w	2,0-3,0		11,7	6,8		11	8	72,7	10	90,9	74,8
203	23	w	2,0-3,0		9,3	5,9		32	21	65,6	27	84,4	59,8
206	71	w	2,0-3,0		19,3	3,2		4	4	100,0	4	100,0	100,0
207	78	w	2,0-3,0	8	7,4	3,1	8	4	2	50,0	4	100,0	48,3
208	81	m	2,5-3,0		9,1	2,6		8	4	50,0	5	62,5	87,3
209	40	m	2,0-3,0	7	17,3	6,3	8	3	2	66,7	3	100,0	91,7
211	79	w	2,0-3,0		16,0	3,2		3	2	66,7	3	100,0	54,2
212	45	m	2,0-3,0		20,3	2,5		4	4	100,0	4	100,0	100,0
213	63	m	2,0-3,0		10,9	1,4		3	3	100,0	3	100,0	100,0
214	65	m	2,0-3,0		18,8	4,9		4	4	100,0	4	100,0	100,0
215	95	m	2,0-3,0	7	6,6	3,5	7	3	2	66,7	3	100,0	86,8
217	78	m	2,0-3,0		13,2	5,9		4	2	50,0	2	50,0	58,1
218	73	w	2,0-3,0		13,6	2,5		7	6	85,7	6	85,7	78,4
219	54	m	2,0-3,0	4	9,0	5,0	4	4	4	100,0	4	100,0	100,0
220	57	w	2,0-3,0	8	4,0	5,1	2	8	3	37,5	4	50,0	26,0
222	57	m	2,0-3,0	7	6,0	1,8	7	3	2	66,7	3	100,0	81,8
223	62	w	2,0-3,0		7,7	4,5		5	4	80,0	4	80,0	55,4
226	37	m	2,0-2,5		16,0	2,8		3	2	66,7	2	66,7	100,0
229	65	w	2,5-3,5		7,6	4,7		7	4	57,1	4	57,1	51,9
230	53	w	2,0-3,0		9,2	6,0		6	6	100,0	6	100,0	100,0
231	63	m	2,0-3,0		13,3	6,8		3	2	66,7	3	100,0	94,8
232	76	w	2,0-3,0		5,6	3,9		9	4	44,4	4	44,4	44,4

ID	Alter	Gesch	INR-ZSB	Zeit bis INR \geq 2 [Tage]	Abstand Messungen [Tage]	WD [n]	Dauer NMH [Tage]	Zahl der Messungen (ab ZSB)	Zahl INR im ZSB [n]	% INR im ZSB [%]	Zahl INR im ZSB (+/-0,2) [n]	% INR im ZSB (+/-0,2) [%]	TTR [%]
234	75	w	2,0-3,0		11,0	3,5		5	4	80,0	4	80,0	56,2
239	77	m	2,0-3,0		4,9	1,7		8	6	75,0	6	75,0	74,5
240	50	m	2,5-3,5		8,2	6,4		6	3	50,0	5	83,3	18,8
241	34	w	2,5-3,5		7,0	15,3		13	4	30,8	8	61,5	38,3
253	22	w	2,0-3,0		4,3	1,7		7	4	57,1	4	57,1	72,6
141	77	m	2,0-3,0		8,2	2,8		12	9	75,0	11	91,7	79,4

ID=Identitätsnummer, Gesch=Geschlecht, m=männlich, w=weiblich, WD=Wochendosis, NMH=niedermolekulares Heparin, TTR=Time in Therapeutic Range, ZSB=individueller Zielspiegelbereich (2,0-3,0; 2,0-2,5; 2,5-3,0; 2,5-3,5). Freie Felder stehen für nicht vorhandene Daten.

ID	Zu- gest	alt	alt gr	gesch	ZSB	Zahl Mess- ungen [n]	Änd10 %	Änd20 %	Max	Min	pot IA	nf	lf	dia b	hi	hyt	bh	mal	Su- me [n]
100	j	51	2	m	2,0-3,0	10	2	0	3,8	2,0	n	norm	norm	n	n	n	j	n	1
101	j	69	3	m	2,0-3,0	25	13	6	3,5	1,7	j	l. einge.	norm	n	n	n	j	n	1
102	n	85	5	m	2,0-3,0	24	7	3	3,6	1,5	j	k.A.	k.A.	n	j	n	j	j	3
103	n	71	3	m	2,0-3,0	15	7	2	4,1	1,9	j	l. einge.	norm	n	n	n	j	n	1
104	j	59	2	m	2,0-3,0	20	3	3	3,5	1,7	j	norm	norm	n	n	n	j	n	1
105	j	68	3	m	2,0-3,0	18	1	0	3,1	1,9	n	norm	norm	n	n	n	j	n	1
106	n	70	3	w	2,0-3,0	36	14	9	4,5	1,8	j	norm	norm	n	n	j	j	n	2
107	j	73	3	w	2,0-3,0	7	4	3	2,6	1,5	j	k.A.	k.A.	n	n	n	j	n	1
108	n	56	2	m	2,0-3,0	11	1	0	2,5	1,9	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
109	j	49	2	m	2,0-3,0	13	2	0	2,8	1,6	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
110	j	70	3	m	2,0-3,0	27	11	5	4,0	1,7	n	norm	norm	j	n	n	j	n	2
112	j	65	3	m	2,5-3,5	23	2	0	3,4	2,5	n	l. einge.	norm	n	j	n	j	n	2
113	j	75	3	m	2,0-3,0	27	8	3	4,1	2,0	n	k.A.	k.A.	j	n	n	j	j	3
114	n	18	2	m	2,0-2,5	24	8	4	4,4	1,5	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
115	j	70	3	m	2,0-3,0	9	1	1	3,3	1,4	n	l. einge.	norm	n	n	n	j	n	1
116	n	85	5	w	2,0-3,0	26	18	17	5,0	1,2	j	norm	norm	n	n	j	j	j	3
117	j	69	3	m	2,0-3,0	9	1	0	3,4	2,3	n	l. einge.	norm	n	n	n	j	j	2
118	n	80	5	w	2,5-3,0	22	16	12	3,7	1,7	j	l. einge.	norm	n	j	j	j	j	4
119	n	77	3	m	2,0-3,0	13	2	0	2,9	1,9	j	k.A.	k.A.	n	n	n	j	n	1
120	n	77	3	m	2,0-3,0	19	4	1	3,1	1,8	n	einge.	norm	n	n	n	j	j	2
121	j	88	5	w	2,0-3,0	5	1	0	4,0	1,8	n	l. einge.	norm	n	n	n	j	n	1
122	n	69	3	m	2,0-3,0	47	22	17	6,9	1,6	n	einge.	norm	n	j	n	j	n	2
123	n	72	3	w	2,0-3,0	24	6	2	3,8	1,8	n	norm	norm	n	n	n	j	n	1
124	j	45	2	m	2,0-3,0	30	4	2	3,2	1,6	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
125	n	85	5	m	2,0-3,0	20	12	7	3,5	1,5	n	einge.	norm	n	n	j	j	n	2
126	j	84	4	m	2,0-2,5	14	9	5	3,1	1,4	n	l. einge.	norm	n	n	n	j	n	1
127	n	65	3	w	2,0-3,0	23	8	7	3,6	1,2	n	l. einge.	norm	n	n	j	n	n	1
128	j	75	3	w	2,0-3,0	7	0	0	2,4	2,0	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0

ID	Zu- gest	alt	alt gr	gesch	ZSB	Zahl Mess- ungen [n]	Änd10 %	Änd20 %	Max	Min	pot IA	nf	lf	dia b	hi	hyt	bh	mal	Su- me [n]
129	n	82	4	m	2,5-3,5	21	13	13	5,6	1,7	j	k.A.	k.A.	n	j	n	j	n	2
130	n	71	3	m	2,0-3,0	7	5	5	7,1	1,9	n	k.A.	k.A.	n	j	n	j	n	2
132	n	86	5	m	2,0-3,0	20	2	0	3,0	1,8	n	eing.	norm	n	n	n	j	n	1
134	n	60	5	m	2,0-3,0	12	2	2	2,5	1,9	n	eing.	norm	n	n	n	n	n	0
135	n	78	3	m	2,0-3,0	12	8	7	3,8	2,1	j	l. eing.	norm	n	n	n	j	n	1
136	j	60	5	w	2,0-3,0	26	10	4	3,7	1,5	j	l. eing.	norm	n	n	n	j	n	1
137	j	69	3	m	2,0-3,0	38	27	22	4,2	1,9	j	l. eing.	norm	j	n	n	j	n	2
138	n	80	5	m	2,0-3,0	11	2	2	4,2	2,0	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
139	n	74	3	w	2,0-3,0	11	6	1	3,6	2,1	n	k.A.	k.A.	n	n	n	j	n	1
140	n	81	4	w	2,0-3,0	19	18	15	3,5	1,5	j	l. eing.	norm	n	n	j	n	n	1
141	n	77	3	m	2,0-3,0	12	7	3	3,7	1,9	n	l. eing.	norm	n	j	n	j	j	3
142	n	64	3	m	2,0-3,0	18	8	3	4,5	2,0	n	k.A.	k.A.	n	n	n	j	n	1
143	j	44	2	w	2,0-3,0	16	3	0	3,8	1,7	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
144	n	16	2	m	2,0-3,0	18	3	1	3,5	1,9	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
145	n	31	2	w	2,0-3,0	13	3	2	4,3	1,9	n	k.A.	k.A.	n	n	n	n	n	0
146	j	24	2	w	2,0-3,0	28	6	4	3,2	1,4	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
147	n	71	3	m	2,0-3,0	13	3	0	3,1	1,9	n	k.A.	k.A.	n	n	n	j	n	1
148	n	69	3	w	2,0-3,0	11	5	2	3,3	2,0	j	l. eing.	norm	n	n	j	n	j	2
149	j	52	2	w	2,0-3,0	13	3	1	2,8	1,9	n	norm	eing.	n	n	n	j	n	1
150	n	82	4	m	2,0-3,0	21	6	4	4,3	2,0	n	s.eing.	norm	n	j	n	j	n	2
151	j	57	2	w	2,0-3,0	22	5	2	4,3	1,9	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
152	n	77	3	m	2,0-3,0	12	5	4	3,2	2,0	n	l. eing.	norm	n	j	n	j	n	2
153	j	67	3	m	2,0-3,0	15	6	5	4,3	1,8	n	norm	norm	n	n	n	j	n	1
155	j	40	2	m	2,0-3,0	19	4	4	3,9	1,9	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
156	j	46	2	m	2,0-3,0	18	4	2	3,5	1,8	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
157	j	41	2	w	2,0-3,0	13	0	0	3,4	2,0	n	norm	norm	n	n	n	j	n	1
158	j	26	2	m	2,0-3,0	26	3	2	4,0	2,3	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
159	n	82	4	w	2,0-3,0	44	32	29	5,4	1,1	n	norm	eing.	n	j	j	j	j	4

ID	Zu- gest	alt	alt gr	gesch	ZSB	Zahl Mess- ungen [n]	Änd10 %	Änd20 %	Max	Min	pot IA	nf	lf	dia b	hi	hyt	bh	mal	Su- me [n]
160	j	31	2	m	2,0-3,0	14	5	3	3,7	1,9	j	norm	eing.	n	n	n	n	n	0
161	j	59	2	w	2,0-3,0	13	0	0	3,9	1,8	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
162	n	26	2	w	2,0-3,0	5	1	0	2,7	1,9	n	k.A.	k.A.	n	n	n	n	n	0
163	n	73	3	m	2,0-3,0	40	6	3	3,3	1,8	n	l. eing.	norm	n	n	n	j	n	1
164	n	71	3	m	2,0-3,0	7	2	0	3,4	1,6	n	k.A.	k.A.	j	n	n	j	n	2
165	n	74	3	w	2,0-3,0	7	2	1	2,6	1,9	n	k.A.	k.A.	j	n	n	j	n	2
167	n	57	2	m	2,0-3,0	25	2	1	3,8	2,5	n	k.A.	k.A.	n	n	j	j	n	2
168	n	59	2	m	2,0-3,0	7	0	0	2,6	2,2	n	k.A.	k.A.	n	n	n	n	n	0
169	n	74	3	m	2,0-3,0	17	7	1	3,4	2,1	n	k.A.	k.A.	n	n	n	j	n	1
170	n	74	3	m	2,0-3,0	5	2	1	2,8	2,0	j	norm	norm	n	n	j	n	j	2
171	n	69	3	w	2,0-3,0	7	0	0	2,5	1,9	n	l. eing.	norm	n	j	n	j	n	2
172	n	72	3	m	2,0-3,0	8	0	0	2,4	1,9	n	eing.	norm	j	n	n	j	n	2
173	n	66	3	m	2,0-3,0	9	0	0	3,0	2,0	n	norm	norm	j	n	n	j	n	2
174	n	78	3	w	2,0-3,0	12	8	6	4,2	1,6	n	norm	norm	n	j	n	j	n	2
175	n	83	4	w	2,0-2,5	9	0	0	2,9	2,0	n	l. eing.	norm	n	n	n	j	n	1
176	n	68	3	m	2,0-2,5	11	7	1	3,0	1,3	n	k.A.	k.A.	n	j	n	j	n	2
177	n	84	4	w	2,0-3,0	18	10	8	4,9	1,1	n	s. eing.	norm	n	j	n	j	n	2
179	n	89	5	w	2,0-3,0	7	4	2	3,4	1,8	n	eing.	norm	n	j	n	n	j	2
181	n	72	3	m	2,0-3,0	11	4	2	4,0	2,1	n	k.A.	k.A.	n	j	n	j	n	2
182	n	56	2	m	2,0-3,0	6	0	0	2,7	2,2	n	norm	eing.	n	n	n	j	n	1
183	n	68	3	m	2,0-3,0	11	9	8	4,0	1,6	j	k.A.	k.A.	n	j	n	j	n	2
185	n	77	3	w	2,0-3,0	4	0	0	3,3	2,4	n	l. eing.	norm	n	n	n	j	n	1
186	n	66	3	m	2,0-3,0	6	3	0	3,5	2,7	n	eing.	norm	n	n	n	n	n	0
187	j	45	2	m	2,0-3,0	6	1	1	3,7	2,0	n	norm	eing.	n	j	n	j	n	2
190	n	71	3	m	2,0-3,0	5	0	0	2,6	2,0	n	k.A.	k.A.	n	j	n	j	n	2
191	n	50	2	w	2,0-3,0	6	0	0	3,2	2,6	n	k.A.	k.A.	n	n	n	n	n	0
192	n	50	2	m	2,0-3,0	6	4	3	3,6	2,2	n	eing.	norm	j	j	n	j	j	4
193	j	53	2	w	2,0-3,0	7	1	1	2,8	1,5	n	norm	norm	n	n	n	j	n	1

ID	Zu- gest	alt	alt gr	gesch	ZSB	Zahl Mess- ungen [n]	Änd10 %	Änd20 %	Max	Min	pot IA	nf	lf	dia b	hi	hyt	bh	mal	Su- me [n]
194	j	74	3	m	2,0-3,0	5	0	0	2,9	2,0	n	l. einge.	norm	n	j	n	j	n	2
195	j	74	3	m	2,0-3,0	7	3	2	3,6	2,1	n	einge.	norm	n	n	n	j	n	1
196	n	62	3	w	2,0-3,0	7	1	0	2,7	1,9	n	k.A.	k.A.	j	n	n	j	n	2
197	n	62	3	m	2,0-3,0	6	4	3	4,4	2,2	j	norm	norm	n	n	n	j	j	2
198	j	39	2	w	2,0-3,0	4	0	0	2,9	2,0	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
199	j	41	2	m	2,0-3,0	6	3	3	2,1	1,4	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
202	n	49	2	w	2,0-3,0	11	0	0	3,6	1,5	n	k.A.	k.A.	n	n	n	n	n	0
203	n	23	2	w	2,0-3,0	32	17	10	4,3	1,3	j	k.A.	k.A.	n	n	n	n	n	0
206	n	71	3	w	2,0-3,0	4	0	0	3,0	2,3	n	k.A.	k.A.	j	n	n	j	j	3
207	n	78	3	w	2,0-3,0	4	1	0	2,6	1,8	n	einge.	norm	n	j	n	j	n	2
208	n	81	4	m	2,5-3,0	8	5	4	4,1	2,4	n	l. einge.	norm	j	j	n	j	j	4
209	j	40	2	m	2,0-3,0	3	0	0	3,1	2,5	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
211	n	79	3	w	2,0-3,0	3	0	0	2,2	1,9	n	k.A.	k.A.	n	j	n	j	n	2
212	n	45	2	m	2,0-3,0	4	0	0	3,0	2,0	n	k.A.	k.A.	n	n	n	j	n	1
213	n	63	3	m	2,0-3,0	3	2	0	3,0	2,2	j	l. einge.	norm	n	j	n	j	n	2
214	n	65	3	m	2,0-3,0	4	0	0	2,7	2,3	n	k.A.	k.A.	n	n	n	j	n	1
215	n	95	5	m	2,0-3,0	3	1	1	2,2	1,9	n	einge.	norm	n	j	n	j	n	2
217	n	78	3	m	2,0-3,0	5	3	3	4,4	2,3	n	l. einge.	einge.	n	n	n	n	n	0
218	n	73	3	w	2,0-3,0	7	1	0	3,4	2,2	n	einge.	norm	n	j	j	j	n	3
219	n	54	2	m	2,0-3,0	3	0	0	2,3	2,2	n	k.A.	k.A.	n	j	n	j	n	2
220	j	57	2	w	2,0-3,0	8	8	8	3,7	1,2	n	norm	norm	j	j	j	j	n	4
222	n	57	2	m	2,0-3,0	3	0	0	3,1	2,0	n	norm	norm	n	j	n	j	n	2
223	n	62	3	w	2,0-3,0	5	3	3	4,4	2,6	n	k.A.	k.A.	n	n	j	n	n	1
226	n	37	2	m	2,0-2,5	3	0	0	2,8	2,0	n	norm	norm	n	n	n	n	n	0
229	n	65	3	w	2,5-3,5	7	5	4	3,6	1,3	n	l. einge.	einge.	n	j	n	j	n	2
230	n	53	2	w	2,0-3,0	5	0	0	2,7	2,0	n	k.A.	k.A.	n	n	n	n	n	0
231	n	63	3	m	2,0-3,0	4	0	0	3,1	2,1	n	norm	norm	n	n	n	j	n	1
232	n	76	3	w	2,0-3,0	9	8	7	4,3	1,4	n	l. einge.	norm	j	j	j	j	n	4

ID	Zu- gest	alt	alt gr	gesch	ZSB	Zahl Mess- ungen [n]	Änd10 %	Änd20 %	Max	Min	pot IA	nf	lf	dia b	hi	hyt	bh	mal	Su- m- me [n]
234	n	75	3	w	2,0-3,0	5	4	3	3,7	1,6	n	l. einge.	norm	n	n	n	j	n	1
239	n	77	3	m	2,0-3,0	8	7	5	4,1	2,1	j	k.A.	k.A.	n	j	n	j	j	3
240	n	50	2	m	2,5-3,5	3	1	1	2,5	2,1	n	norm	norm	j	j	n	j	n	3
241	n	34	2	w	2,5-3,5	10	1	0	3,4	2,0	j	k.A.	k.A.	n	j	n	j	n	2

ID=Identitätsnummer, Gesch=Geschlecht, m=männlich, w=weiblich, alt=Alter, altgr=Altersgruppe, Änd 10(20)%=Zahl der Änderungen um 10 bzw. 20%, potIA=potentielle Interaktion, NF=Nierenfunktion, LF=Leberfunktion, diab=Diabetes, HI=Herzinsuffizienz, Hyt=Hyperthyreose, BH=Bluthochdruck, mal=maligne Erkrankung, summe=Gesamtzahl der Komorbiditäten, j=ja, n=nein, norm=normal. Einge.=engeschränkt, l. einge.=leicht eingeschränkt, s. einge.=stark eingeschränkt, k.A.=keine Angaben



JOHANNES-GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ
Apotheke der Universitätskliniken
Gebäude 704
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz
Tel.: 06131/17-4573
Fax: 06131/17-5525



Patienteninformation

Titel der Studie:

Arzneimitteltherapiesicherheit bei Patienten mit oraler Antikoagulation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir laden Sie ein, an der oben genannten Studie teilzunehmen und bitten Sie, dazu folgende Information zu lesen.

Im Herbst 2008 startet am Universitätsklinikum Mainz eine Studie, in der die Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zur Blutverdünnung (Handelsname z. Bsp. Marcumar®), sowie weitere Faktoren, die die Therapie beeinflussen können, untersucht werden. Die Studie wird in Kooperation der II. Medizinischen Klinik und des Thrombosedienstes Mainz durchgeführt. Die Zustimmung der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz liegt vor.

Was ist Ziel dieser Studie?

Im Rahmen dieser Studie soll die Auswirkung ihrer Begleitmedikation (damit sind die Medikamente gemeint, die sie zusätzlich zu Ihrem blutgerinnungshemmenden Arzneimittel einnehmen) auf die Häufigkeit von erforderlichen Dosisanpassungen geklärt werden. Darüber hinaus sollen weitere Faktoren ermittelt werden, die einen Einfluss auf ihren INR-Wert und damit auf ihre Phenprocoumon-Dosis haben können.

Das Projekt dient nicht der Erprobung neuer Arzneimittel.

Wie läuft die Studie ab?

Im Rahmen Ihrer Betreuung durch den Thrombosedienst Mainz werden bereits studienrelevante Daten (INR-Werte, Begleitmedikation) erfasst, so dass für Sie hierdurch kein Mehraufwand entsteht.

Zusätzlich erfolgt die Bestimmung Ihrer Leber- und Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen (nach ca. 1, 3 und 6). Dies geschieht im Zusammenhang mit der Bestimmung Ihres INR-Wertes durch Entnahme einer weiteren Blutprobe, ein zusätzlicher Einstich ist hierzu nicht nötig. Über die erhaltenen Werte werden Sie bzw. Ihr Hausarzt informiert.

Sämtliche Daten werden anonymisiert ausgewertet, das heißt ein Rückschluss auf Ihre Person ist später nicht mehr möglich. Die Auswertung erfolgt durch einen Apotheker.

Ihre Therapie wird zu keinem Zeitpunkt durch die Studie nachteilig beeinflusst, Sie erhalten jederzeit die für Sie optimale Dosierung, die auch an die gemessene Leber- und Nierenfunktion angepasst werden kann.

Wie lange dauert die Teilnahme an dieser Studie?

Das Projekt läuft voraussichtlich bis Dezember 2009.

Gibt es Risiken oder Nutzen bei einer Teilnahme?

Es entstehen für die Teilnehmer der Studie keinerlei zusätzliche Risiken.

Die Teilnahme an diesem Projekt ist freiwillig und unentgeltlich und unabhängig von Ihrer Betreuung durch den Thrombosedienst. Sie können jederzeit ohne Angaben von Gründen die Teilnahme mündlich oder schriftlich beenden, ohne dass Ihnen dadurch ein Nachteil entsteht.

Es ist möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser Studie keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit haben, aber die Ergebnisse dieser Studie können dazu beitragen, dass die Therapie für andere Patienten, die das gleiche Medikament nehmen wie Sie, in Zukunft noch sicherer wird.

Datenschutzrechtliche Informationen

Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck der oben genannten Studie.

Erhoben werden Daten im Rahmen Ihrer Betreuung durch den Thrombosedienst (z.B. individueller Ziel-INR, Ihre Begleitmedikation, weitere Erkrankungen, auftretende Nebenwirkungen, aktuelle INR-Werte) sowie die Daten, die es ermöglichen, Ihre Leber- und Nierenfunktion zu bestimmen (Serumkreatininwert, Leberenzyme).

Die erhobenen Daten werden Dritten nicht zugänglich gemacht, d.h. die *wissenschaftliche Verwertung und ggf. Veröffentlichung der Daten* erfolgt ausschließlich *in anonymisierter Form*.

Die Bestimmungen der Datenschutzgesetze werden eingehalten. Zugriff auf die erhobenen Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremdem Zugriff geschützt.

Haben Sie noch Fragen?

Sollten noch weitere Fragen zu diesem Projekt aufkommen, so werden diese gerne ausführlich und umfassend von der Krankenhausapothekerin Sarah Isstas beantwortet.

Wir hoffen, dass Sie an einer Teilnahme interessiert sind und dieser zustimmen.

In diesem Falle möchten wir Sie bitten, die Einwilligungserklärung auszufüllen und zu unterschreiben.

Für Ihre Bereitschaft zum Lesen und ggf. zur Teilnahme an dieser Studie möchten wir uns ganz herzlich bedanken.

Besten Dank



JOHANNES-GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ
 Apotheke der Universitätskliniken
 Gebäude 704
 Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz
 Tel.: 06131/17-4573
 Fax: 06131/17-5525



Einwilligungserklärung

Titel der Studie:

Arzneimitteltherapiesicherheit bei Patienten mit oraler Antikoagulation

Ich erkläre mich bereit an der oben genannten Studie teilzunehmen.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden, Ich hatte die Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet, ich kann jederzeit neue Fragen stellen.

Den Text der Studienaufklärung habe ich gelesen und verstanden.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Ich bin damit einverstanden, dass meine studienbezogenen Gesundheitsdaten pseudonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern gespeichert und ausgewertet werden; die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. ein Rückschluss auf meine Person ist nicht möglich.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass ir daraus Nachteile entstehen.

Ein Exemplar der Studieninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden.

Mainz, den _____ Unterschrift des Patienten

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Teilnehmers eingeholt.

Mainz, den _____ Unterschrift des Aufklärenden

Name des Patienten:	
Name des Aufklärenden:	

Pharmakovigilanz bei Patienten mit OAK: Wie und welche prozentuale Anpassung der Wochendosis bei Arzneimittelinteraktionen?

S.Isstas¹
I.Krämer¹
H.Schinzel²

¹Apotheke/
²2. Med. Klinik
der
Universitäts-
medizin
der Johannes
Gutenberg
Universität
Mainz

XXXIV.
Wissen-
schaftlicher
Kongress der
ADKA

Darmstadt
04.-07.Juni
2009

Poster
24

isstas@apotheke.
klinik.uni-mainz.de

Einleitung

Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie mit oralen Antikoagulantien (OAK) (in D meist Phenprocoumon) korrelieren mit dem Einhalten des INR-Zielbereichs. Wechselwirkungen mit der Begleitmedikation stellen einen bekannten Risikofaktor dar. Gängige Datenbanken listen über 200 verschiedene Interaktionspartner. Eine veränderte Komedikation erfordert häufig eine Anpassung der Phenprocoumondosis, jedoch fehlen konkrete Hinweise zur prozentualen Dosisanpassung der OAK.

Auch in der Literatur finden sich nur vereinzelt Berichte, in denen die Änderung der Wochendosis aufgrund einer Wechselwirkung dokumentiert ist. Die gängigen Studien zu Interaktionen befassen sich lediglich mit dem erhöhten Blutungs-/Thromboserisiko oder mit INR-Werten außerhalb des Zielbereiches. Zur Interaktion mit Johanniskraut verweist die ABDA-Datenbank auf eine Untersuchung, in der die Bioverfügbarkeit von Phenprocoumon und Warfarin durch die gleichzeitige Einnahme „therapeutischer Dosen“ von Johanniskrautpräparaten um 20% vermindert wurde. Durchgeführt wurde diese Studie an gesunden Probanden, die Bedeutung für die Praxis ist nicht bekannt.

Methoden

Im Rahmen der epidemiologischen Untersuchung „Pharmakovigilanz bei Patienten mit OAK“ sollen die Zusammenhänge zwischen Begleitmedikation, INR-Wert und erforderlicher Wochendosis untersucht werden. Eingeschlossen werden OAK-Patienten, die durch den Thrombosedienst Mainz betreut werden. Beispielfhaft werden hier zwei Patienten vorgestellt, bei denen die Einnahme eines zusätzlichen Arzneimittels eine Dosisanpassung erforderte.

Es werden die gemessenen INR-Werte, Einnahmezeitpunkte der Begleitmedikation und die verordneten Wochendosen (in Tbl. = 3 mg) gegenübergestellt. Liegen zwischen zwei INR-Messungen keine 7 Tage, so werden die verordneten Dosen für die nächsten Tage auf eine Woche hochgerechnet (markiert mit ***). Da die Patienten nach stabiler Einstellung nicht jede Woche kontrolliert werden, ist in der graphischen Darstellung der INR-Wert der letzten Messung aufgetragen. Die Ergebnisse werden mit der Literatur verglichen.

Ergebnisse

Patienten-Fall 1: Interaktion bei Selbstmedikation mit Johanniskraut

Die Patientin - gut eingestellt mit einer konstanten Wochendosis - nahm ohne Rücksprache mit dem Thrombosedienst das Präparat Laif® 900 (Johanniskraut-Trockenextrakt 900 mg), was einen Abfall des bis dahin stabilen INR-Wertes von 2,3 auf 1,3 und eine Erhöhung der durchschnittlichen Wochendosis um 35% (von 15 auf 21 mg) zur Folge hatte. Nach eigenständigem Absetzen der Selbstmedikation stieg der INR auf 4,3 und die Wochendosis musste auf die ursprüngliche gesenkt werden.

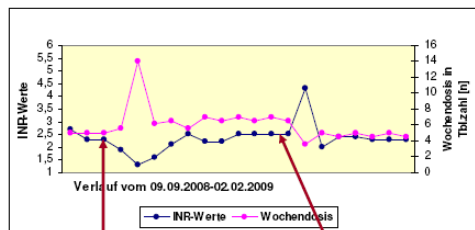


Abbildung 1: INR-Werte und verordnete Wochendosis im Verlauf

Beginn der Einnahme von Laif® 900

Ende der Einnahme von Laif® 900

Tabelle 1.1 : Daten Patienten-Fall 1

Geschlecht	weiblich
Alter	23
Indikation zur Therapie	Unterschenkelvenenthrombose, Lungenembolie
Ziel-INR	2,0-3,0
Beginn der OAK-Therapie	28.07.2008
Aktuelle Medikation:	Desloratadin 5 mg bei Bed. Salbutamol-Spray bei Bed. Metamizol-Trpf. bei Bed.
Zusätzlich (Selbstmedikation)	Laif® 900 1-0-0 vom 06.10.-15.12.2008

Tabelle 1.2: INR-Verlauf und OAK-Wochendosis

Datum	INR	Wochendosis (Tbl.zahl) [n]
15.09.2008	2,3	5
22.09.2008	2,3	5
07.10.2008	1,3	5,5
21.10.2008	1,3	14***
23.10.2008	1,6	6,125***
27.10.2008	2,1	6,5
03.11.2008	2,5	5,5
10.11.2008	2,2	7
	2,2	6,5
24.11.2008	2,5	7
	2,5	6,5
09.12.2008	2,5	7
	2,5	6,5
22.12.2008	4,3	3,5
29.12.2008	2	5
05.01.2009	2,4	4,5
	2,4	5
19.01.2009	2,3	4,5

Patienten-Fall 2: Fragliche Interaktion mit Amoxicillin/Clavulansäure

Der Patient erhielt in der Einstellungsphase aufgrund eines Atemwegsinfektes vom Hausarzt Amoxicillin-Clavulansäure (Amoxiclav-cr® 875/125 mg 1-0-1) verordnet. Beim nächsten Termin war der INR-Wert von zuvor durchschnittlich 2,3 auf 4,9 gestiegen. Die OAK-Gabe musste für 2 Tage pausiert werden. Dies entspricht einer Änderung der mittleren Wochendosis von 3,2 Tbl. (9 mg) auf 1,2 Tbl. (4 mg). Im weiteren Verlauf der Therapie bleibt der INR-Wert bei einer Dosis von 3,25 Tbl. (9,75mg) stabil.

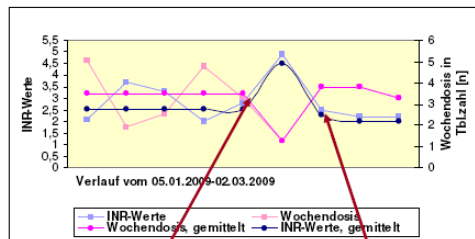


Abbildung 2: INR-Werte und verordnete Wochendosis im Verlauf

Beginn der Einnahme von Amoxi-Clav

Ende der Einnahme von Amoxi-Clav

Tabelle 2.1 : Daten Patienten-Fall 2

Geschlecht	männlich
Alter	47
Indikation zur Therapie	Vorhofflimmern, Vorhoffthrombus
Ziel-INR	2,0-3,0
Beginn der OAK-Therapie	02.01.2009
Aktuelle Medikation:	ASS 100mg 0-1-0 β-Acetyldigoxin 0,2mg 1-0-0 Metoprolol 47,5mg 1-0-1 Pantoprazol 40mg 0-0-1 Prednisolon 10mg 1-0-0
Zusätzlich	Amoxicillin Clavulansäure 875/125mg 1-0-1 vom 22.01.-29.01. 2009

Tabelle 2.1 : INR-Verlauf und OAK-Wochendosis

Datum	INR	Wochendosis (Tbl.zahl) [n]
05.01.2009	2,1	4,6***
08.01.2009	3,7	1,75***
12.01.2009	3,3	2,33***
15.01.2009	2	4,3***
19.01.2008	2,8	3***
26.01.2008	4,9	1,2***
29.01.2009	2,5	3,5***
02.02.2009	2,2	3,5
	2,2	3
16.02.2009	1,8	3,5
	1,8	3,5

Diskussion

Johanniskraut als CYP-3A4-Induktor ist ein bekannter Interaktionspartner (vgl. Fachinformation Marcumar®). Durch eine Sammlung dieser Art von Einzelfallberichten wird angestrebt, Empfehlungen zur prozentualen Dosisanpassung beim An- bzw. Absetzen zu geben und das Abweichen vom INR-Zielbereich von vornherein zu vermeiden.

Dieser Fall verdeutlicht die Wichtigkeit, die Patienten über mögliche Interaktionen mit der Selbstmedikation aufzuklären.

Amoxicillin-Clavulansäure ist bisher als Interaktionspartner von Phenprocoumon nicht beschrieben.

Es ist bekannt, dass eine Infektion selbst Einfluss auf die Synthese von Gerinnungsfaktoren und damit den INR-Wert hat, so dass weitere Fallberichte erforderlich sind, um eine Kausalitätsbewertung zu ermöglichen.

Literatur

1. ABDA-Datenbank
2. Fachinformation Marcumar®, Stand Juli 2008
3. Drugdex
4. www.fnt.nl
5. Maurer A. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 55, A22 (1999)

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass die vorliegende Dissertation von mir selbstständig und ohne unerlaubte Hilfsmittel oder fremde Hilfe angefertigt wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

Posterbeiträge:

34. Wissenschaftlicher Kongress der ADKA, Juni 2009, Darmstadt:

Pharmakovigilanz bei Patienten mit OAK: Wie und welche prozentuale Anpassung der Wochendosis bei Arzneimittelinteraktionen?

54. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH), 1. Joint Meeting GTH & NVTH, Symposium van de Nederlandse Vereniging voor Trombose en Hemostase (NVTH), Nürnberg:

First data on assessment of quality for the Thrombosis Service Mainz (TDM) (eTTCA-European Telemedicine Treatment Centre Anticoagulation)

15th EAHP Anniversary Congress, März 2010, Nizza:

Development of an activity based interaction guidance regarding phenprocoumon

35. Wissenschaftlicher Kongress der ADKA, April 2010, Freiburg:

Einfluss der Berechnungsmethode auf die INR-Monitoring-Ergebnisse zur Qualitätskontrolle der VKA-Therapie

36. Wissenschaftlicher Kongress der ADKA, Mai 2011, Berlin:

1. Entwicklung einer handlungsbasierten Interaktionsdatenbank für Phenprocoumon
2. Zusammenhang zwischen Interaktionen und Dosisanpassung in der Phenprocoumon-Therapie